#### (19) 世界知的所有権機関 国際事務局



# 

(43) 国際公開日 2005 年9 月1 日 (01.09.2005)

**PCT** 

#### (10) 国際公開番号 WO 2005/080377 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: **C07D 401/14**, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K 31/4375, 31/444, A61P 1/04, 1/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002610

(22) 国際出願日: 2005年2月18日(18.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2004-045383 2004年2月20

特願2004-045383 2004年2月20日(20.02.2004) JF

- (71) 出願人 /米国を除く全ての指定国について): 麒麟 麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1048288 東京都中央区新川二丁目 1 0 番 1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清水清 (SHIMIZU, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市 宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 清水 寿通 (SHIMIZU, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒 株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 川上 和城

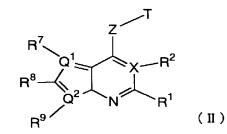
(KAWAKAMI, Kazuki) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 名小路 昌祥 (NAKOJI, Masayoshi) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 酒井輝行 (SAKAI, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP).

- (74) 代理人: 吉武 賢次 , 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒 1000005 東京都千代田区丸の内三丁目 2番 3 号 富士 ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

/続葉有/

(54) Title: COMPOUND HAVING TGF-  $\beta$  INHIBITORY ACTIVITY AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: TGF β 阻害活性を有する化合物およびそれを含んでなる医薬組成物



(57) Abstract: Disclosed are compounds represented by the formula (I) or (II) below, and pharmacologically acceptable salts and solvates thereof. The compounds have TGF- $\beta$  inhibitory activity.

(I)

(57) 要約: 本発明による化合物は式(I)もしくは式(II)の化合物およびその薬学上許容される塩および溶媒和物である。本発明は TGF  $\beta$  阻害活性を有する化合物の提供をその目的とする。 【化 1】





BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

#### 添付公開書類:

— 国際調査報告書

# 明細書

TGF β 阻害活性を有する化合物およびそれを含んでなる医薬組成物 発明の背景

### [0001] 発明の分野

本発明は、 $TGF \beta$  阻害活性を有する化合物に関する。また本発明は、 $TGF \beta$  阻害が治療上有効である疾患の予防または治療に有用な医薬組成物に関する。

## [0002] <u>背景技術</u>

TGF β (Transforming Growth Factor-β)は、細胞の増殖分化、組織障害後の修復や再生を調節する生体にとって極めて重要なサイトカインである。そのシグナルの破綻は、様々な疾患の発症および進展に繋がることが知られている。

TGFβと疾患との関係でよく知られているものとして、臓器または組織の線維化が挙げられる。臓器または組織の線維化は、臓器等が何らかの原因によって損傷を受けた時に、その修復または防御機構として、細胞外基質が臓器内に過剰に蓄積することにより生じる。細胞外基質とは、組織の細胞を取り巻く物質をいう。主なものとしては、コラーゲン、エラスチン等の線維性タンパク質、プロテオグリカン等の複合糖質、および、フィブロネクチン、ラミニン等の糖タンパク質等が挙げられる。

- [0003] 臓器の線維化は、それが軽微である場合には、修復瘢痕も残らずに、臓器は正常に回復するが、臓器の障害の程度が大きい場合や持続する場合には、線維化が臓器の本来の機能に障害を与える。さらに、それが原因となって新たな線維化を生じるといった悪循環が形成される。究極的には臓器の不全が生じ、最悪の場合、死亡に至ることがある。
- [0004] TGF β は、細胞外基質の蓄積に対して重要な役割を果たしていることが知られている。

例えば、 $TGF\beta$ を正常な動物に投与すると様々な組織において線維化が起こることが知られている (International Review of Experimental Pathology, 34B: 43-67, 1993)。また、 $TGF\beta$ 1を高発現するトランスジェニックマウス、または正常動物へのTGF $\beta$ 1遺伝子の導入においても迅速な組織の線維化が見られている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 2572-2576, 1995; Laboratory Investigation, 74: 991-1003,

1995)

- [0005] TGF β は、組織の線維化に関して以下のようなメカニズムで関与していると考えられている:
  - 1) TGF β は、細胞に作用して、フィブロネクチン (<u>Journal of Biological Chemistry</u>, 262: 6443-6446,1987)、コラーゲン (<u>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</u>, 85 1105-1108, 1988)、およびプロテオグリカン (<u>Journal of Biological Chemistry</u>, 263: 3039-3045, 1988)等の細胞外基質の量を強力に上昇させる。
  - 2) TGF β は、細胞外基質分解酵素の発現を低下させるとともに(<u>Journal of Biological Chemistry</u>、263: 16999-17005, 1988)、細胞外基質分解酵素のインヒビターの発現を強力に促進する(<u>Cancer Research</u>, 49: 2553-2553, 1989)。これによって、細胞外基質の分解を抑制する。
  - 3) TGF β はまた、細胞外基質のレセプターであるインテグリンの発現を増加させ、細胞周囲の基質の沈着を促進させる(Journal of Biological Chemistry, 263:4586-4592, 1988)。
  - 4) TGF β はさらに、細胞外基質を産生する細胞を増殖させる(<u>American Journal</u> of Physiology, 264: F199-F205, 1993)。
- [0006] TGF  $\beta$  は、腎臓、肝臓、肺、心臓、骨髄、皮膚等の臓器の線維化に中心的に関係 することが知られている。

例えば、 $TGF \beta 1$ の発現解析では、ヒトの急性腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、同種移植による腎拒絶、HIV腎症、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、ケロイドといった疾患において、 $TGF \beta 1$ の発現亢進が認められ(New Engl. J. Med., 331, 1286–1292, 1994)、その発現は細胞外基質の発現と相関することが知られている。

[0007] また、腎疾患、糖尿病性腎症、肝線維症、肺線維症、強皮症の病態動物モデルでは、TGF β 中和抗体およびTGF β 1活性を抑制する可溶化型タイプII受容体の投与により、線維化が抑制されることに加え、病状も改善されることが報告されている(Nature, 346: 371–374, 1990; Journal of the British Thoracic Society, 54:805–812, 1999; Journal of Immunology, 163: 5693–5699, 1999; Human Gene Therapy,

11:33-42, 2000; Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 97: 8015-20, 2000)

これらのことから、TGF β を阻害することは、慢性腎疾患を始めとするあらゆる線維化を伴う疾患の予防および治療に有用であることが明らかとなっている。

[0008] またTGF  $\beta$  は、再狭窄、および動脈硬化にも関係していることが知られている。 再狭窄モデル動物では、障害をうけた血管においてTGF  $\beta$  1とそのレセプターの 発現亢進が認められており、バルーン血管障害後の新内膜形成へのTGF  $\beta$  1の関 与が示唆されている(Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 23: 193-200, 1996)。

動脈硬化では、基質合成が盛んな病変部位に浸潤している非泡沫マクロファージにおいてTGF  $\beta$  1の強い発現が認められており (American Journal of Physiology 146:1140–1149, 1995)、非泡沫マクロファージのTGF  $\beta$  1を介した動脈硬化病変部位の基質合成への関与が示唆されている。

また、細胞を用いた遊走試験では、 $TGF \beta 1$ が、動脈硬化および血管再狭窄の原因とされる平滑筋細胞の遊走の強力な刺激因子であることも報告されている(Biochem Biophys Res Commun., 169:725-729, 1990)。

[0009] さらにTGF β 1は、創傷修復にも関与することが知られている。

例えば、 $TGF \beta 1$ に対する中和抗体を用いた実験では、 $TGF \beta 1$ を阻害することは、障害後の過剰な瘢痕形成を抑制し、機能回復に有効であることが示されている。 具体的には、 $TGF \beta 1$ または $TGF \beta 2$ に対する中和抗体をラットへ投与することにより、瘢痕形成が抑制され、さらには真皮のフィブロネクチンおよびコラーゲンの沈着抑制と、単球およびマクロファージ数の減少を介したメカニズムにより真皮の細胞構築が促進されることも分かっている (Journal of Cellular Science 108:985–1002, 1995)。 その他の組織では、ラビットの角膜損傷モデルおよびラットの胃潰瘍モデルにおいて、 $TGF \beta$  中和抗体投与による治癒促進が観察されている (Cornea 16:177–187, 1997; An international Journal of gastroenterology & Hepatology 39:172–175, 1996)

 癒着の抑制に有効であることが示唆されている(<u>J. Surg. Res.</u>, 65:135–138, 1996)。 TGF β 中和抗体または可溶化型タイプIITGF β 受容体の癌疾患モデル動物への 投与は、腫瘍増殖の抑制、および癌転移の抑制に対しても有効であることが多くの 論文で報告されている(<u>Journal of Clinical Investigation</u>, 92:2569–76,1993; <u>Clinical Cancer Research</u> 7:2931–2940, 2001; <u>Cancer Res.</u> 59:2210–6, 1999; <u>Journal of Clinical Investigation</u> 109:1551–1559, 2002; <u>Journal of Clinical Investigation</u> 109:1607–1615, 2002)。

- [0011] 腫瘍は通常、自身の産生するTGFβにより宿主側に血管新生を誘導させ、さらに宿主側の免疫を低下させることによって、腫瘍増殖能および転移能を獲得している。上記論文で報告された抑制メカニズムは、その腫瘍増殖能および転移能がTGFβ 抗体投与により抑制されたためと考えられている。これらのことから、TGFβを阻害することは、癌転移および癌細胞増殖の抑制に有効であると考えられる。
- [0012] さらに抗TGF β 1中和抗体は、血液幹細胞の体外増幅に有効であることも報告されている (Experimental Hematology 26:374-381, 1998)。

またTGF β 1は、血液幹細胞のみならず多くの細胞に対しても増殖阻害作用を示すことが知られている。

したがって、TGF β 阻害は、血液幹細胞を含む多くの細胞の体外増幅に有効であることが期待されている。

## 発明の概要

[化1]

- [0013] 本発明者らは今般、ナフチリジン誘導体、キノリン誘導体、キナゾリン誘導体、チエノピリジン誘導体、およびチエノピリジミン誘導体のある一群がTGF β 1に対する阻害活性を有することを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。
  - 本発明は、強力なTGF β 阻害活性を有する化合物の提供をその目的とする。
- [0014] 本発明の一つの態様において、本発明による化合物は、下記の式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

**WO** 2005/080377 5 **PCT/JP2**005/002610

[上記式(I)中、

Aは、下記式(a)の基を表し:

# [化2]

Zは、-Oー、 $-N(-R^2)$ ー、-Sーまたは-C(=O)ーを表し(ここで $R^2$ は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なっていてもよく、CまたはNを表し、

 $R^1$ ~ $R^6$ 、および $R^{10}$ ~ $R^{14}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (7)C2-6アルケニル基;
- (8)C2-6アルキニル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;

(10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1−6アルキル基、(7)C2−6アルケニル基、(8)C2−6アルキニル基、(9)C1−6アルコキシ基、および(10)C1−6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) 飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、、ハロゲン原子、または5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基またはフェニル基により置換されていてもよい)、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基、または、5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)、
  - (VII) -NHCONHR<sup>VII</sup>(ここで、R<sup>VII</sup>はC1-4アルキル基を表す)、
- (VIII)  $-OCOR^{VIII}$ 基(ここで $R^{VIII}$ は、アミノ基により置換されていてもよい、C1-6アルキル基を表す)、または、
- (IX)  $-NSO_2$   $R^{IX}$  基(ここで $R^{IX}$ は、C1-4 アルキル基を表す) により置換されていてもよい  $\}$  ;
  - (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基:
  - (12)-CO-OR°基;
  - (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3 ~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル 基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの 複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す);または、
- (18) $-OSO_{2}R^{L}$ 基(ここで $R^{L}$ は、C1-4アルキル基を表す)

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L (ここで、R 、R 、および R は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

を表し、

 $R^{10}$ と $R^{11}$ 、 $R^{11}$ と $R^{12}$ 、 $R^{12}$ と $R^{13}$ 、および $R^{13}$ と $R^{14}$ とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素

環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2 の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C 1-4アルキルチオ基、(xi)  $-CO-OR^f$ 基、または、(xii)  $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 $R^f$ 、 R<sup>g</sup>、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル 基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $R^2 \sim R^6$ 、および $R^{10} \sim R^{14}$ のうち、それが結合する $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子である場合には、

- I) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)-CO-OR<sup>c</sup>基、(13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基(このときR<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または
- II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 $R^{10}$ が水素原子を表し、 $R^{14}$ が前記の(6) C1 -6 T ルキル基、(14) 炭素環式基、(15) 複素環式基、または(16) <math>- 環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。
- [0015] 本発明の別の一つの態様において、前記式(I)は下記の通りであると定義すること もできる:

すなわち、式(I)において、

Aは、式(a)の基を表し:

Zは、-O-、 $-N(-R^2)-$ 、-S-または-C(=O)-を表し(ここで $R^2$ は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なっていてもよく、CまたはNを表し、

 $R^1 \sim R^6$ 、および $R^{10} \sim R^{14}$ は、同一または異なっていてもよく、

(1)水素原子:

- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (7)C2-6アルケニル基;
- (8)C2-6アルキニル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3 ~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル 基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの 複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16) 二環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ 基、(v) アミノ基 (ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1−4アルキル基に置 換されていてもよい)、(vi) C1−4アルキル基、(vii) C2−4アルケニル基、(viii) C2−4アルキニル基、(ix) C1−4アルコキシ基、(x) C1−4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR  $^{\rm f}$  基、または、(xii) -CO-NR  $^{\rm g}$ R  $^{\rm h}$ 基(ここで、R  $^{\rm f}$ 、R  $^{\rm g}$ 、および R  $^{\rm h}$ は、同一または異なって いてもよく、水素原子、またはC1−4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

を表し、

R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>、R<sup>11</sup>とR<sup>12</sup>、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>、およびR<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、

(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR $^{\rm f}$ 基、または、(xii) -CO-NR $^{\rm g}$ R $^{\rm h}$ 基(ここで、R $^{\rm f}$ 、R $^{\rm g}$ 、およびR $^{\rm h}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $R^2 \hookrightarrow R^6$ 、および $R^{10} \hookrightarrow R^{14}$ のうち、それが結合する $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子である場合には、

- I) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)-CO-OR°基、(13)-CO-NR<sup>d</sup>R°基(このときR<sup>d</sup>およびR°のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または
- II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 $R^{10}$ が水素原子を表し、 $R^{14}$ が前記の(6)C1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。
- [0016] 本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す。
- [0017] 本発明による別の好ましい熊様によれば、式(I)において、

 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子を表し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素原子を表し、かつ

 $R^3$ および $R^6$ が、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、または $C^{-4}$ アルキル基を表し、かつ

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、同一または異なっていてもよく、

- (4)シアノ基:
- (5)ニトロ基:
- (12)-CO-OR°基:

(13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、 $R^d$ および $R^c$ はその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)
- により置換されていてもよい}、

を表す。

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16) 二環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ 基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置 換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L ここで、R R 、およびR は、同一または異なって いてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも1つの置換基を有する}
- [0018] 本発明による一つの態様において、本発明による化合物は、下記の式(II)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である:
  [化3]

「上記式(II)中、

Tは、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、 ここでこの基Tは、下記の(2)~(16)の基により置換されていてもよく:

- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (7)C2-6アルケニル基;
- (8)C2-6アルキニル基:
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (10)C1-6アルキルチオ基:

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
  - (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基

により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3 ~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル 基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの 複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16) 二環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ 基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置

換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4 アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R -E (ここで、-R -E 、または-E 、または、-E 、または -E 、水素原子、または -E 、または -E 、 -E 、-E 、 -E 、-E 、 -E 、 -E 、 -E 、-E 、-E 、-E 、-

基T上の隣接する2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒になって 飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、 かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シア ノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル 基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、 (xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>f</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一 または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換さ れていてもよく、

[0019]  $Q^1$ 、および $Q^2$ は、同一または異なっていてもよく、C、S、OまたはNを表し、Xは、CまたはNを表し、

Zは、-O-、 $-N(-R^2)-$ 、-S-または-C(=O)-を表し(ここで $R^2$ は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基:
- (6)C1-6アルキル基;
- (7)C2-6アルケニル基:
- (8)C2-6アルキニル基:
- (9)C1-6アルコキシ基:

(10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}:

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基:
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または 異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3 ~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル 基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの 複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L (ここで、R 、R 、および R は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

を表し、

 $Q^1$ および $Q^2$ を含む式(II)中の5員環部分は芳香環を表し、

ただし、Xが窒素原子である場合には、R<sup>2</sup>は存在せず、かつ、

 $R^7$ および $R^9$ のうち、それが結合する $Q^1$ および $Q^2$ が酸素原子または硫黄原子であるものは存在せず、さらに、それが結合する $Q^1$ および $Q^2$ が共に窒素原子であるときはそのいずれか一方は存在しない]。

[0020] 本発明による化合物は、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いることができる。

TGFβ阻害が治療上または予防上有効である疾患としては、例えば、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、および真皮下癒着、さらには悪性腫瘍が挙げられる。したがって、本発明に

よる化合物はこのような疾患の予防または治療に有用である。本発明による化合物は血液幹細胞の体外増幅にも有用である。

本発明による医薬組成物は、本発明による式(I)または式(II)の化合物を有効成分として含んでなるものである。

本発明によるTGF β 阻害剤は、本発明による化合物を含んでなるものである。

[0021] 本発明によるTGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法は、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者に、治療上もしくは予防上の有効量の本発明による式(I)もしくは式(II)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含んでなるものである。

本発明による細胞の増幅方法、体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の本発明による式(I)もしくは式(II)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して細胞を増幅させることを含んでなるものである。

## 発明の具体的説明

#### [0022] 本発明による化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、および「アルキルチオ」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルチオ基を意味する。

したがって本明細書において、例えば、基または基の一部としての「C1-6アルキル」および「C1-6アルコキシ」という場合は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数1-6のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

[0023] 「C1-6アルキル基」は、好ましくはC1-4アルキル、より好ましくはC1-3アルキル、 さらに好ましくはC1-2アルキルである。「C1-4アルキル基」は、好ましくはC1-3ア ルキル、より好ましくはC1-2アルキルである。

「C1-6アルコキシ基」は、好ましくはC1-4アルコキシ、より好ましくはC1-3アルコキシ、さらに好ましくはC1-2アルコキシである。「C1-4アルコキシ基」は、好ましくは

C1-3アルコキシ、より好ましくはC1-2アルコキシである。

[0024] 「C2-6アルケニル基」は、好ましくはC2-5アルケニル、より好ましくはC2-4アルケニル、さらに好ましくはC2-3アルケニルである。「C2-4アルケニル基」は、好ましくはC2-3アルケニル、より好ましくはC2アルケニルである。

「C2-6アルキニル基」は、好ましくはC2-5アルキニル、より好ましくはC2-4アルキニル、さらに好ましくはC2-3アルキニルである。「C2-4アルキニル基」は、好ましくはC2-3アルキニル、より好ましくはC2アルキニルである。

「C1-6アルキルチオ基」は、好ましくはC1-4アルキルチオ、より好ましくはC1-3 アルキルチオ、さらに好ましくはC1-2アルキルチオである。「C1-4アルキルチオ基」 は、好ましくはC1-3アルキルチオ、より好ましくはC1-2アルキルチオである。

[0025] C1-6アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。 C1-6アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ等が挙げられる。

C2-6アルケニルの例としては、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルが挙げられる。

C2-6アルキニルの例としては、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル が挙げられる。

C1-6アルキルチオの例としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソ プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、s-ブチルチオが挙げられる。

- [0026] 本明細書において「により置換されていてもよい」アルキルとは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基(同一または異なっていてもよい)により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル基以外であって置換可能な基を有する基、例えば、アルキルチオ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、フェニルなどの炭素環式基、ピリジルなどの複素環式基、ナフチルなどの二環式基等についても同様である。
- [0027] また、C1-6アルキル基が「酸素原子」により置換されていてもよいとは、主として、

アルキル上の同一の炭素原子上の2つの水素原子が、1つの酸素原子に置換された 状態、すなわちケトンを形成する場合を意味するが、オキシラン等の環状エーテル構 造を形成する場合を排除するものではない。したがって、例えば、「酸素原子」により 置換されたC1-6アルキル基の例としては、エタン-1-オン、プロパン-1-オン、プロ パン-2-オン、ブタン-1-オン、およびブタン-2-オンなどが挙げられる。これらは、 アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基でも同様である。

- [0028] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、また はヨウ素原子を意味する。
- [0029] 本明細書において、「不飽和の炭素環」および「不飽和の複素環」とは、二重結合 等の不飽和結合を1以上有する炭素環および複素環を意味する。
- [0030] 「飽和または不飽和の3~9員の炭素環式基」は、好ましくは、飽和または不飽和の5~7員炭素環式基、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環式基であることができる。飽和または不飽和の3~9員の炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。
- [0032] 炭素環式基または複素環式基が2つのアルキル基により置換されている場合には この2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖、好ましくは、C1-3アルキレン鎖 を形成していてもよい。このような架橋構造を有する炭素環式基または複素環式基と

しては、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

- [0033] 「二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基」は、 好ましくは、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基である。この二環性の基が複素環式基である場合、二環性の基は酸素原子、 窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を1以上含む。このような二環性 の基の例としては、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンブフラン、ベンブチ オフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンブチアゾール、プリン、キノリン、イ ソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナブリン、キノキサリン、ナフチリジン、ナフタレン 等が挙げられる。
- [0034] 本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す。このとき、より好ましくは、 $D^1$ および $D^2$ の少なくともいずれか一方が、窒素原子である場合に、 $D^3$ および $D^4$ は共に炭素原子である。さらに好ましくは、 $D^1$ が窒素原子を表して、かつ、 $D^2 \sim D^4$ が全て炭素原子を表すか、または、

 $D^2$ が窒素原子を表し、かつ、 $D^1$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子を表す。これらの場合において、Xは炭素原子を表すことがさらに好ましい。

- [0035] 式(II)において、 $Q^1$ および $Q^2$ は、好ましくは、炭素原子および硫黄原子から選択される。より好ましくは、 $Q^1$ および $Q^2$ のいずれか一方が硫黄原子を表し、他方が炭素原子または硫黄原子を表す。さらに好ましくは、
  - $Q^1$ が硫黄原子を表し、かつ $Q^2$ が炭素原子を表すか、または
  - $Q^1$ が炭素原子を表し、かつ $Q^2$ が硫黄原子を表す。さらにより好ましくは、
  - $Q^1$ が炭素原子であって、 $Q^2$ が硫黄原子であるとき、Xが窒素原子を表すか、
  - $Q^1$ が硫黄原子であって、 $Q^2$ が炭素原子であるとき、Xが窒素原子を表すか、または  $Q^1$ が硫黄原子であって、 $Q^2$ が炭素原子であるとき、Xが炭素原子を表す。
- [0036] Zは、好ましくは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、より好ましくは、-O-、または-NH-を表し、さらに好ましくは、-O-を表す。
- [0037]  $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は独立して、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4

アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、 さらに好ましくは、水素原子を表す。

[0038] 本発明の一つの好ましい態様において、Xが炭素原子を表す場合、 $R^1$ および $R^2$ が 共に水素原子を表す。

このとき、より好ましくは、 $D^1$ が窒素原子を表して、 $D^2 \sim D^4$ が全て炭素原子を表す場合、 $R^6$ が水素原子を表す。

あるいは、このとき、より好ましくは、 $D^2$ が窒素原子を表して、 $D^1$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子を表す場合、 $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子を表して、 $R^6$ が水素原子を表す。

- [0039]  $R^4$ および $R^5$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、好ましくは、
  - (1)水素原子;
  - (2) ハロゲン原子:
  - (3)水酸基;
  - (6)C1-6アルキル基:
  - (9)C1-6アルコキシ基;
  - (12)-CO-OR°基:
  - (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:
  - (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
  - (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
  - (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基は、前記定義に従ってそれぞれ置換されていてもよい) を表す。
- [0040] より好ましくは、 $R^4$ および $R^5$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、
  - (1)水素原子;
  - (2)ハロゲン原子;
  - (6')ハロゲン原子により置換されていてもよい、C1-4アルキル基:
  - (9')ハロゲン原子により置換されていてもよい、C1-4アルコキシ基:
  - (12')-CO-OR°基:

(13')-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(12')および(13')の基中、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-2アルキル基を表し、さらにこのC1-2アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (d') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
  - (e) アミノ基

により置換されていてもよい};

- (14')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;または
- (15')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基

{ここで、前記の(14')炭素環式基、および(15')複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}、

を表す。

- [0041] さらに好ましくは、 $R^4$ および $R^5$ 、および $R^7$ ー $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、
  - (1)水素原子:
  - (2)ハロゲン原子:
  - (6)C1-6アルキル基:または
  - (9)C1-6アルコキシ基;

(ここで、前記(6)C1-6アルキル基および(9)C1-6アルコキシ基は、前記定義に従って置換されていてもよい)

を表す。

- [0042] さらにより好ましくは、 $R^4$ および $R^5$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表す。
- [0043] 本発明の一つのさらにより好ましい態様によれば、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は水素原子を表す。
- [0044] 本発明の一つの別の熊様によれば、

 $R^4$ は、置換されていてもよい、C1-6アルコキシ基であり、 $R^5$ は、水素原子、ハロゲン原子、または $-CO-NH_2$ 基を表す。ここで、 $R^4$ は、より好ましくは、水酸基で置換されたC1-6アルコキシ基、さらに好ましくは、 $-O(CH_2)$ m1-OH(ここでm1は2-4の整数を表す) 基、さらにより好ましくは、 $-OC_2$ H $_2$ -OHを表す。

[0045] 本発明の一つのさらにより好ましい態様によれば、R<sup>7</sup>およびR<sup>9</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表す。

[0046] 本発明の一つのさらにより好ましい熊様によれば、R<sup>8</sup>は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0047] 本発明による一つのさらにより好ましい態様によれば、 $R^7$ および $R^9$ は、水素原子、 ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき  $R^8$ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0048] 本発明の一つの好ましい態様において、Xが炭素原子を表す場合、 $R^1$ および $R^2$ が 共に水素原子を表す。

このとき、より好ましくは、 $Q^1$ が硫黄原子を表して、 $Q^2$ が炭素原子を表す場合、 $R^9$ は水素原子を表す。

あるいは、このとき、より好ましくは、 $Q^1$ が炭素原子を表して、 $Q^2$ が硫黄原子を表す場合、 $R^7$ は水素原子を表す。

- 本発明の別の熊様によれば、 $R^4$ および $R^5$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は独立して、 $-OR^{x}$ 基を [0049] 表してもよい。ここで、RXは、水素原子、または一(CHg)mーR<sup>aX</sup>を表す{ここで $R^{aX}$ は、 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、飽和もしくは不飽和の3~6員の炭素環式基もし くは複素環式基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または-NRb <sup>x</sup>R<sup>cx</sup>を表し、このときR<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、また はC1-6アルキル基(このC1-6アルキル基は、水酸基、酸素原子、アミノ基、窒素原 子もしくはC1-4アルキル基により置換されていてもよい)を表し、RbXとRcXとは、それ らが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員複素環 式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいて もよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、 水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカル ボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されてい てもよく、かつ、この複素環式基はさらに他の飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭 素環式基もしくは複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、mは1~6の整数 を表し、かつ、この基におけるアルキル鎖部分-(CH<sub>2</sub>)m-は、水酸基、酸素原子、- $OR^{dX}$ 基(ここで $R^{dX}$ はC1-4アルキル基またはC1-4アルキルカルボニル基を表す)、 または、水酸基もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいC1-4アルキル基に より置換されていてもよい 
  。
- [0050] 本発明の別の好ましい態様によれば、 $R^4$ および $R^5$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は独立して、-O  $R^m$ 基を表してもよい。ここで $R^m$ は、下式(i)~式(vi)の基を表す:
  - (i) 式(i)の基:

[化4]

$$R^{31}$$
 $N$ 
 $p$ 
 $(i)$ 

(式中、

R<sup>31</sup>とR<sup>32</sup>は、同一または異なっていてもよく、

水素原子、または

水酸基、酸素原子、アミノ基、もしくは窒素原子により置換されていてもよいC1 -6アルキル基を表し、

R<sup>31</sup>とR<sup>32</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのR<sup>31</sup>とR<sup>32</sup>とが一緒になって形成することがある複素環式基は、他の飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、

pは2〜4、好ましくは2〜3の整数を表し、かつ

この基のアルキル鎖の部分は、水酸基、または-OR<sup>i</sup>基(ここでR<sup>i</sup>はC1-4アルキル基またはC1-4アルキルカルボニル基を表す)により置換されていてもよい);

#### [0051] (ii) 式(ii)の基:

[化5]

(式中、gは1~4、好ましくは1~2の整数を表す);

(iii) 式(iii)の基:

[化6]

(式中、Halはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子を表し、かつ rは2~4、好ましくは2~3の整数を表す):

[0052] (iv) 式(iv)の基:

[化7]

$$R^{33} \bigvee_{\substack{N \\ 1 \\ 34}} O$$
 (iv)

(式中、

R<sup>33</sup>とR<sup>34</sup>は、同一または異なっていてもよく、

水素原子、または

水酸基により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

R<sup>33</sup>とR<sup>34</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのR<sup>33</sup>とR<sup>34</sup>とが一緒になって形成することがある複素環式基は、他の飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、

sは0~3、好ましくは0~2の整数を表す);

[0053] (v) 式(v)の基:

[化8]

$$R^{35}$$
  $O$   $t$   $(v)$ 

(式中、

R<sup>35</sup>は、C1-4アルキル基を表し、かつ tは0-3、好ましくは0-2の整数を表す);および

(vi) 式(vi)の基:

[化9]

$$R^{36}$$
  $u$   $vi$ 

(式中、

 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ と $R^{38}$ は、同一または異なっていてもよく、

水素原子、

C1-4アルコキシカルボニル基、または

水酸基もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいC1-4アルキル基を表し、かつ

uは0~4、好ましくは0~2、より好ましくは0~1の整数を表す)。

- [0054] R<sup>6</sup>は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より 好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素 原子を表す。
- [0055] 本発明の好ましい態様によれば、式(I)において、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子を表す場合に、 $R^3$ および $R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基を表す。より好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ は全て、水素原子を表す。
- [0056] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)において、R<sup>3</sup>が水素原子を表す場合、Zは-O-を表す。
- [0057] 本発明の好ましい態様によれば、式(II)において、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素原子を表す。
- [0058] 式(I)において、基Aが式(a)の基を表し得る場合において、好ましくは、式(a)中、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つは窒素原子を表し、かつ、他のものはいずれも炭素原子を表す。より好ましくは、Lは窒素原子が表し、かつ、E、G、Jおよび

Mは炭素原子を表す。

[0059] 本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、基Aは、下記の式 (a-1)または式(a-2)の基を表す:

[化10]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 

[上記式中、

R<sup>10</sup>〜R<sup>12</sup>は、前記定義と同義であり、

 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は、同一または異なっていてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[0060] 本発明による別の一つの好ましい態様によれば、式(I)において、基Aは、下記の式(a-3)の基を表す:

[化11]

$$R^{14}$$
 $R^{25}$ 
 $R^{24}$ 
 $R^{22}$ 
 $R^{23}$  (a-3)

「上記式中、

R14は、前記定義と同義であり、

 $R^{22}$ ~ $R^{25}$ は、同一または異なっていてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[0061] 式(II)において、基Tは、好ましくは、前記(2)~(16)の基により置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、より好ましくは、前記(2)~(16)の基により置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基を表す。このとき複素環式基の異種原子は、好ましくは窒素原子である。

また基T上の隣接する2つの置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和もしくは不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成する場合、基Tが形成し得る二環性の基としては、例えば、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンブフラン、ベンブチオフェン、インダブール、ベンズイミダブール、ベンブチアブール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナブリン、キノキサリン、ナフチリジン、ナフタレン等が挙げられる。

[0062] 式(II)において、基Tは、より好ましくは、下記式(a)の基を表す: [化12]

$$R^{14}$$
 $R^{14}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 

[上記式中、

E、G、J、L、およびMは、同一または異なっていてもよく、CまたはNを表し、かつ  $R^{10}$ ~ $R^{14}$ は、同一または異なっていてもよく、

(1)水素原子;

- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基:
- (7)C2-6アルケニル基:
- (8)C2-6アルキニル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (10)C1-6アルキルチオ基:

{ここで、前記の(6) C1−6アルキル基、(7) C2−6アルケニル基、(8) C2−6アルキニル基、(9) C1−6アルコキシ基、および(10) C1−6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)—CO—NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L (ここで、R 、R 、および R は、同一または異なっていてもよく、水素原子、または C1-4アルキル基を表す) により置換されていてもよい}

を表し、

R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>、R<sup>11</sup>とR<sup>12</sup>、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>、およびR<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii)

ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR $^f$ 基、または、(xii) -CO-NR $^g$ R $^h$ 基(ここで、R $^f$ 、R $^g$ 、およびR $^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $R^{10}$ ~ $R^{14}$ のうち、それが結合するE、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在しない]。

- [0063] 式(II)において、基Tが式(a)の基を表し得る場合において、好ましくは、式(a)中、 E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つは窒素原子を表し、かつ、他のものはい ずれも炭素原子を表す。より好ましくは、Lは窒素原子が表し、かつ、E、G、Jおよび Mは炭素原子を表す。
- [0064] 本発明の一つのさらに好ましい態様によれば、式(II)において、基Tは、式(a-1)または式(a-2)の基を表す[これらの式中、置換基の定義は前記定義の通りである]。また、本発明による別の一つのさらに好ましい態様によれば、式(II)において、基Tは、式(a-3)の基を表す[この式中、置換基の定義は前記定義の通りである]。
- [0065] 式(I)および式(II)中の式(a-1)または式(a-2)の基において、R<sup>15</sup>〜R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup> 〜R<sup>21</sup>は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4ア ルコキシ基からなる群より選択され、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、およびメトキシ基からなる群より選択され、さらにより好ましくは、いずれもが水素原子を表す。
- [0066] 式(a-3)の基において、R<sup>22</sup>~R<sup>25</sup>は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-4 アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、より好ましくは、水素 原子、ハロゲン原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択され、さらに好まし くは、水素原子、ハロゲン原子、およびメチル基からなる群より選択され、さらにより好 ましくは、いずれもが水素原子を表す。
- [0067] R<sup>10</sup>は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

[0068] 本発明の一つの好ましい態様によれば、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は独立して、水素原子、ハロゲン原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、さらに好ましくは、

R311およびR312は、少なくとも一方がC1-4アルキル基を表して、他方が、水素原子、または、C1-4アルキル基を表し、さらにより好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択される。さらに好ましくは、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は共にメチル基を表すか、または、 $R^{11}$ が水素原子を表して、かつ $R^{12}$ がメチル基もしくはエチル基を表す。

- [0069] 本発明の一つのより好ましい態様によれば、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される場合、好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択される場合において、 $R^{10}$ が水素原子を表す。さらにより好ましくは、このとき、式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}$ 一 $R^{18}$ および $R^{19}$ 一 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、最も好ましくは、式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}$ 一 $R^{18}$ および $R^{19}$ 0 $R^{21}$ 1は全て、水素原子である。
- [0070] 本発明の別の好ましい態様によれば、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する。このとき、R<sup>10</sup>は好ましくは、水素原子を表す。より好ましくは、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒になって不飽和の6員の炭素環式もしくは複素環式基を形成し、さらに好ましくは、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒になって不飽和の6員複素環式基を形成する。
- [0071]  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が前記の通りである場合、本発明の好ましい態様によれば、Zは -Oーを表し、Xは炭素原子を表し、 $R^1$ 〜 $R^3$ および $R^6$ は水素原子を表す。
- [0072]  $R^{13}$ が存在する場合には、 $R^{13}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。
- [0073]  $R^{14}$ は、好ましくは、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、または、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは

複素環式基を表す。ここで、前記C1-4アルキル基についての「置換されていてもよい」とは、式(I)または式(II)における「(6)C1-6アルキル基」と同様にして前記アルキル基が置換されていてもよいことを意味する。またここで、前記炭素環式基もしくは複素環式基についての「置換されていてもよい」とは、式(I)または式(II)における「(14)炭素環式基」または「(15)複素環式基」と同様にして、前記炭素環式基もしくは複素環式基が置換されていてもよいことを意味する。

- [0074] R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される場合、好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択される場合において、R<sup>14</sup>は、好ましくは、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基である。このとき、より好ましくは、R<sup>14</sup>は、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基であり、さらに好ましくは、2-ピリジル、または、2,6-ピリミジルである。
- [0075] R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する場合において、R<sup>14</sup>は、好ましくは、置換されていてもよい、C1-4アルキル基、または、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。ここで、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が表すことがあるC1-4アルキル基は、好ましくは、非置換C1-4アルキル基である。またここで、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が表すことがある炭素環式基もしくは複素環式基は、好ましくは、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基であり、さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらにより好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基である。
- [0076] Aが式(a-3)の基を表す場合において、

R<sup>14</sup>は、好ましくは、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは 複素環式基、または、 置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基

を表す。一つのより好ましい態様によれば、R<sup>14</sup>は、非置換C1-4アルキル基を表す。別の一つのより好ましい態様によれば、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらにより好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基である。

[0077] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記式(100)の化合物であることができる:

[化13]

「上記式(100)中、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、好ましくは、-O-、または-NH-を表し、より好ましくは、-O-を表し、

 $D^{11}$ および $D^{12}$ のいずれか一方は、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、 $R^{103}$ は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、好ましくは、水素原子を表し、 $R^{104}$ および $R^{105}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子:
- (3)水酸基:

- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい) を表し、

R<sup>111</sup>およびR<sup>112</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択され、

R<sup>114</sup>は、

- (14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;
- (15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または
- (16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')=環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)=トロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1ー4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1ー4アルキル基、(vii) C2ー4アルケニル基、(viii) C2ー4アルキニル基、(ix) C1ー4アルコキシ基、(x) C1ー4アルキルチオ基、(xi) ーCOーOR 基、または、(xii) ーCOーNR R L ここで、R 、R 、および R はよび R は異なっていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表すし。

[0078] 式(100)において、好ましくは、Zが-O-を表す場合、R<sup>103</sup>は、水素原子を表す。

[0079] 式(100)において、好ましくは、 $R^{104}$ および $R^{105}$ は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

[0080] 式(100)において、好ましくは、 $R^{111}$ および $R^{112}$ は共にメチル基を表すか、または、 $R^{111}$ が水素原子を表して、かつ $R^{112}$ がエチル基を表す。

[0081] 式(100)において、好ましくは、R<sup>114</sup>は、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す: 「化14]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $(a-4)$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 

[上記式中、

 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキル基、およびC1-2アルコキシ基からなる群より選択され、より好ましくは、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は全て、水素原子を表す]。

[0082] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記式(200)の化合物であることができる:

[化15]

$$R^{214}$$
 $R^{203}$ 
 $R^{203}$ 
 $R^{204}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{204}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 

[上記式(200)中、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、好ましくは、-O-、または-NH -を表し、より好ましくは、-O-を表し、

 $D^{11}$ および $D^{12}$ のいずれか一方が、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、 $R^{203}$ は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、好ましくは、水素原子を表し、 $R^{204}$ および $R^{205}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子:
- (2)ハロゲン原子:
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい) を表し、

R<sup>222</sup>〜R<sup>225</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表し

 $R^{214}$ は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、 置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基 を表す]。

- [0083] 式(200)において、好ましくは、Zが-O-を表して、R<sup>203</sup>が水素原子を表す場合、R<sup>222</sup>~R<sup>225</sup>は全て、水素原子を表す。
- [0084] 式(200)において、好ましくは、R<sup>204</sup>およびR<sup>205</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表し、
- [0085] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(200)において、R<sup>214</sup>は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、より好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基を表し、さらにより好ましくは、置換されていないフェニル基を表す。
- [0086] 本発明の別の一つの好ましい態様によれば、式(200)において、R<sup>214</sup>は、メチル基またはエチル基を表す。
- [0087] 本発明の別の態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合には、下記I)またはII)の条件を満たすことが必要である:
  - I) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)-CO-OR<sup>c</sup>基、(13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基(このときR<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す;
  - II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 $R^{10}$ が水素原子を表し、 $R^{14}$ が前記の(6) C1 -6 T ルキル基、(14) 炭素環式基、(15) 複素環式基、または(16) <math>- 環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。
- [0088] 本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、D<sup>1</sup>~D<sup>4</sup>が全て炭素原子である場合、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)-CO-OR°基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複

素環式基を表すことができる。

[0089] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、

 $R^1$ および $R^2$ は水素原子を表し、かつ

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の少なくともいずれか一方は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (4)シアノ基:
- (5)ニトロ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、 $R^d$ および $R^c$ はその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}、

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ

基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi)  $-CO-OR^f$  基、または、(xii)  $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、(xii)  $-CO-OR^f$  ないてもよく、か素原子、または(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、水素原子、または(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、水素原子、または(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないてもよく、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないこここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないこここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$  ないいここのは、(xii)  $-CO-OR^gR^g$ 

-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基{ここでこの基中、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-2アルキル基を表し、さらにこのC1-2アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、フェニル基、または、アミノ基により置換されていてもよい};またはフェニル基{ここでこの基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}を表す。

[0090] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、 $R^4$ および $R^5$ の少なくともいずれか一方は、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基 もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミ ノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す。

- [0091] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、前記した通りのものを表し、このとき、Lは窒素原子が表し、かつE、G、JおよびMは炭素原子を表す。このとき、 $R^{14}$ は、(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基(ここでこれらの環式基は、前述の式(I)の定義に従って置換されていてもよい)を表す。
- [0092] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1$ ー $D^4$ が全て炭素原子

である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、前記した通りのものを表し、Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、このとき、 $R^{14}$ は、

(6)C1-6アルキル基:

(ここで、このアルキル基は、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)

(14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基:

(15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または

(16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基:

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1ー4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1ー4アルキル基、(vii) C2ー4アルケニル基、(viii) C2ー4アルキニル基、(ix) C1ー4アルコキシ基、(x) C1ー4アルキルチオ基、(xi) ーCOーOR 基、または、(xii) ーCOーNR R L ここで、R 、 R 、および R は異なっていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す) により置換されていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す) により置換されていてもよい}、

を表す。

[0093] 本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1$ および $D^2$ が共に炭素原子を表す場合、式(I)の化合物は、下記式(300)の化合物であることができる: [化16]

$$R^{314}$$
 $R^{303}$ 
 $R^{304}$ 
 $R^{305}$ 
 $R^{305}$ 
 $R^{304}$ 
 $R^{305}$ 
 $R^{305}$ 
 $R^{306}$ 
 $R^{306}$ 
 $R^{306}$ 
 $R^{306}$ 
 $R^{306}$ 

「上記式(300)中、

 $X^{1}$ は、CHまたはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、好ましくは、-O-、または-NH -を表し、より好ましくは、-O-を表し、

R<sup>303</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表し、

R<sup>304</sup>およびR<sup>305</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子:
- (2)ハロゲン原子:
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す);または、
- (18)-OSO  $\mathbb{R}^{L}$ 基(ここで $\mathbb{R}^{L}$ は、 $\mathbb{C}1$ -4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)を表し、

 $R^{311}$ および $R^{312}$ は、少なくとも一方がC1-4アルキル基を表して、他方が、水素原子、または、C1-4アルキル基を表し、かつ

 $R^{314}$ が、不飽和の6員の複素環式基を表す{ここで、この複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルチルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L にこで、R 、および R は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}]。

- [0094] 式(300)において、好ましくは、Zが-O-を表す場合、 $R^{303}$ は、水素原子を表し、かっ $R^{314}$ は、式(a-4)または式(a-5)の基を表す。このとき、式(a-4)または式(a-5)において、 $R^{15}$ - $R^{18}$ 、および $R^{19}$ - $R^{21}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、およびメトキシ基からなる群より選択される。
- [0095] 本発明の好ましい態様によれば、式(300)において、

Zが、一〇一を表し、

 $R^{303}$ が、水素原子を表し、かつ $R^{304}$ が、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す);または、
- (18)-OSO。 $R^L$ 基(ここで $R^L$ は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

 $R^{305}$ が、水素原子、ハロゲン原子、または $-CO-NH_2$ 基を表し、  $R^{314}$ が、式(a-4)または式(a-5)の基を表す。

- [0096] 式(300)において、好ましくは、R<sup>15</sup>~R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup>~R<sup>21</sup>は、水素原子を表す。
- [0097] また、式(300)において、好ましくは、 $X^1$ が、CHを表す。
- [0098] 式(300)において、 $R^{304}$ は、好ましくは、C1-6アルコキシ基(ここで、この基は請求項1に従って置換されていてもよい)であり、より好ましくは、水酸基で置換されたC1-6アルコキシ基であり、さらに好ましくは、 $-O(CH_2)$ m1-OH(ここでm1は2-4の整数を表す)であり、さらにより好ましくは、 $R^{304}$ は、 $-OC_2H_2$ OHである。 $R^{305}$ は、好ましくは、水素原子、フッ素原子、または $-CO-NH_2$ 基を表す。
- [0099] 式(300)において、好ましくは、 $R^{311}$ および $R^{312}$ は、同一または異なっていてもよい、C1-4アルキル基を表し、より好ましくは、 $R^{311}$ および $R^{312}$ は共に、メチル基を表す。あるいは、 $R^{311}$ は、水素原子を表し、かつ、 $R^{312}$ は、C1-4アルキル基を表り、好ましく

は、R<sup>311</sup>が、水素原子を表し、かつ、R<sup>312</sup>が、メチル基またはエチル基を表す。

[0100] 好ましい式(300)の化合物としては、例えば、化合物181、188、192、200, 202 、および205からなる群より選択されるものが挙げられる。

[0101] 本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1$ および $D^2$ が共に炭素原子を表す場合、式(I)の化合物は、下記式(400)の化合物であることができる: [化17]

$$R^{404}$$
 $R^{405}$ 
 $R^{408}$ 
 $R^{409}$ 
 $R^{409}$ 
 $R^{400}$ 
 $R^{400}$ 
 $R^{400}$ 

[上記式(400)中、

X<sup>1</sup>は、CHまたはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、好ましくは、-O-、または-NH -を表し、より好ましくは、-O-を表し、

R<sup>403</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表し、

R<sup>404</sup>およびR<sup>405</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子:
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基:
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;

- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す);または、
- (18)-OSO  $_{\alpha}$ R<sup>L</sup>基(ここでR<sup>L</sup>は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)を表し、

R<sup>414</sup>は、

(6)C1-6アルキル基:

(ここで、このアルキル基は、前記式(I)における定義に従って置換されていてもよい) (14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基:

- (15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または
- (16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表す]。

[0102] 式(400)において、好ましくは、Zが-O-を表す場合、R<sup>403</sup>は、水素原子を表し、か

R<sup>414</sup>は、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式 基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、ア ミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)

を表す。このときより好ましくは、 $R^{414}$ は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基を表す。

[0103] 本発明の好ましい熊様によれば、式(400)において、

X¹は、CHを表し、

Zは、一O一を表し、

R<sup>403</sup>は、水素原子を表し、

 $R^{404}$ および $R^{405}$ の一方が、水酸基で置換されたC1-4アルコキシ基を表し、他方が無置換のC1-4アルコキシ基を表し、かつ

R<sup>414</sup>は、フェニル基を表す。

[0104] 好ましい式(400)の化合物としては、例えば、化合物178が挙げられる。

[0105] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(II)の化合物は、下記式(500)の化合物であることができる:

[化18]

$$R^{514}$$
 $R^{512}$ 
 $R^{507}$ 
 $R^{508}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 
 $R^{509}$ 

[上記式(500)中、

X<sup>1</sup>は、CH、またはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、好ましくは、-O-、または-NH -を表し、より好ましくは、-O-を表し、

 $Q^3$ および $Q^4$ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、 $R^{507}$ 〜 $R^{509}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子:
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基:
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、式(II) における場合と同様にして置換されていても よい)

## を表し、

R<sup>511</sup>およびR<sup>512</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択され、

R<sup>514</sup>は、

- (14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基:
- (15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または
- (16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基:

(ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi)

 $-CO-OR^f$ 基、または、(xii)  $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい  $\}$ 、

を表す]。

[0106] 式(500)において、好ましくは、

 $Q^3$ が硫黄原子を表す場合、 $Q^4$ が炭素原子を表すか、または、

Q<sup>3</sup>が炭素原子を表す場合、Q<sup>4</sup>が硫黄原子を表す。

- [0107] 式(500)において、 $R^{511}$ および $R^{512}$ は共にメチル基を表すか、または $R^{511}$ が水素原子を表して、かつ $R^{512}$ がエチル基を表す。このとき、好ましくは、Zは-O-を表す。
- [0108] 式(500)において、好ましくは、 $R^{514}$ は、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す。 なおここで、式(a-4)または式(a-5)中、 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は、同一または異 なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は全て、水素原子を表す。
- [0109] R<sup>507</sup>およびR<sup>509</sup>は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。
- [0110] R<sup>508</sup>は、好ましくは、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0111] 式(500)において、好ましくは、

 $R^{507}$ および $R^{509}$ は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ、このとき

R<sup>508</sup>は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

- [0112] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(500)において、
  - Q<sup>3</sup>は硫黄原子を表し、
  - Q<sup>4</sup>は炭素原子を表し、

R<sup>508</sup>は、

水素原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

 $R^{509}$ は水素原子を表す。このとき、より好ましくは、 $R^{508}$ は、水素原子またはフェニル基を表す。

- [0113] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(500)において、
  - Q<sup>3</sup>は炭素原子を表し、
  - Q<sup>4</sup>は硫黄原子を表し、かつ

 $R^{507}$ および $R^{508}$ は、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される。 このとき、より好ましくは、

R<sup>507</sup>およびR<sup>508</sup>が共に、水素原子であるか、

R<sup>507</sup>およびR<sup>508</sup>が共に、メチル基であるか、または

R<sup>507</sup>がメチル基であって、R<sup>508</sup>が水素原子であるか、のいずれかである。

[0114] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(II)の化合物は、式(600)の化合物であることができる:

[化19]

[上記式(600)中、

X<sup>1</sup>は、CH、またはNを表し、

Zは、一O一、一NH一、一S一または一C(=O)一を表し、

 $Q^3$ および $Q^4$ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、 $R^{607}$ ~ $R^{609}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;

- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、式(II) における場合と同様にして置換されていても よい)

を表し、

 $R^{622}$ 〜 $R^{625}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、  $R^{614}$ は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または 置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基

を表す]。

- [0115] 式(600)において、好ましくは、
  - $Q^3$ が硫黄原子を表す場合、 $Q^4$ が炭素原子を表すか、または、 $Q^3$ が炭素原子を表す場合、 $Q^4$ が硫黄原子を表す。
- [0116] 式(600)において、Zが-O-を表す場合、好ましくは、R<sup>622</sup>〜R<sup>625</sup>は全て、水素原子を表す。
- [0117] 本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、R<sup>614</sup>は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、より好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、置換されていないフェニル基である。
- [0118] 本発明の別の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、R<sup>614</sup>は、メチル基、 またはエチル基を表す。
- [0119] R<sup>607</sup>およびR<sup>609</sup>は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

[0120] R<sup>608</sup>は、好ましくは、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0121] 式(600)において、好ましくは、 $R^{607}$ および $R^{609}$ は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、

R<sup>608</sup>は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0122] 本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、

Q<sup>3</sup>は硫黄原子を表し、

Q<sup>4</sup>は炭素原子を表し、

 $R^{608}$ 

水素原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

 $R^{609}$ は水素原子を表す。このときより好ましくは、 $R^{608}$ は、水素原子またはフェニル基を表す。

- [0123] 本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、
  - Q³は炭素原子を表し、
  - $Q^4$ は硫黄原子を表し、かつ

 $R^{607}$ および $R^{608}$ が、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される。 このときより好ましくは、

R<sup>607</sup>およびR<sup>608</sup>が共に、水素原子であるか、

R<sup>607</sup>およびR<sup>608</sup>が共に、メチル基であるか、または

R<sup>607</sup>がメチル基であって、R<sup>608</sup>が水素原子であるか、のいずれかである。

[0124] 本発明による化合物のより好ましい化合物としては、実施例に記載される化合物が挙げられる。

本発明による化合物が式(I)の化合物である場合、本発明による化合物の好ましい 化合物は、化合物1~27、30、31、37~70、73、74、81~179、および181~22 5からなる群より選択される。より好ましくは、化合物1,4,6,13,16,18,27,30,3 7,49,50,51,56,66、103、110、117、126、133、140~145、155、158、1 59、161、162、174~178、181、188、192、200,202、および205である。さら に好ましくは、化合物37、142、178、181、188、192、200,202、および205であ る。

本発明による化合物が式(II)の化合物である場合、本発明による化合物の好ましい化合物は、化合物28、29、32~35、71、72、75~78、および180からなる群より選択される。より好ましくは、化合物28、32、および33である。

[0125] 化合物の塩または溶媒和物

本発明による化合物は、その薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

本発明による化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物(例えば、メタノール和物、エタノール和物)、およびエーテル和物(例えば、ジエチルエーテル和物)が挙げられる。

## [0126] 本発明による化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム1からスキーム19に従って製造できる。また、本発明による化合物と構造上近似する参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体は、例えば、後述するスキームr1~r34に従って製造できる。さらに本発明による化合物は、例えば、WO2000/43366およびWO2004/018430に記載の慣用方法を用いて合成してもよい。本発明において、化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。

## 「0127」 <u>スキーム1</u>

本発明による化合物の部分構造であるビビリジン誘導体は、例えば、スキーム1に 従って製造できる。

[化20]

[上記スキーム中、

R<sup>10</sup>~R<sup>13</sup>は、上記において定義された内容と同義であり、

R<sup>40</sup>およびXaは、R<sup>10</sup>の定義と同義のものから選択され、

R<sup>41</sup>〜R<sup>43</sup>は、R<sup>15</sup>の定義と同義のものから選択され、

Yは、それぞれ独立して、CまたはNを表す]。

- [0128] このスキームにおいては、下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる:
  - (I) アリルハロゲン誘導体に対して、塩基(例えばn-ブチルリチウム)を直接作用させるか、または、例えば水素化トリーn-ブチルスズを用いてトリアルキルスズ化した後に塩基(例えばn-ブチルリチウム)を作用させ、フルフラール誘導体と反応させることにより(上記工程(i))、アルコール誘導体を得る。次いで得られたアルコール誘導体を適当な酸化剤(例えば二酸化マンガン)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。
  - (II) フラン誘導体に対して、アルキルリチウム試薬(例えばn-ブチルリチウム)を作用させ、次いでアシル化剤を作用させる(上記工程(iii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。

上記(I)または(II)により得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる( 上記工程(iv))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

#### 「0129〕 スキーム2

本発明による化合物の部分構造であるナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム2

に従って製造できる。

[化21]

「上記スキーム中、

R<sup>14</sup>およびR<sup>22</sup>は、上記において定義された内容と同義であり、

R<sup>44</sup>~R<sup>47</sup>は、R<sup>23</sup>の定義と同義のものから選択され、

Yは、それぞれ独立して、CまたはNを表す]。

[0130] アミノ基が保護されたアニリン誘導体を脱保護し(上記工程(i))、得られたo-アシルアニリン誘導体にメチルケトン誘導体を作用させ(上記工程(ii))ることにより、目的とする3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。

また、上記で製造したo-アシルアニリン誘導体にアミノ基が保護されたアミノメチルケトン誘導体を作用させ(上記工程(iii))、得られた化合物のアミノ基の脱保護を行う(上記工程(iv))ことにより、目的とする3-アミノピリジン誘導体を得ることができる。

# [0131] スキーム3および4

本発明に従うキノリン誘導体は、例えば、スキーム3またはスキーム4に従って製造できる。

<u>スキーム3:</u>

[化22]

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0132] スキーム3において、中間体であるキノロン誘導体は、WO97/17329号等に従って合成できる。また、4ークロロキノリン誘導体は、例えば、Org. Synth. Col. Vol.3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) またはWO98/47873号に記載の慣用方法によって合成できる。得られた4ークロロキノリン誘導体対して、適当な溶媒中(例えば1、2ージクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4ージメチルアミノピリジン)存在下、3ーヒドロキシピリジン誘導体または相当する3ーアミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

## [0133] スキーム4:

[化23]

$$R^3$$
  $R^3$   $R^3$   $R^3$   $R^4$   $R^3$   $R^3$   $R^4$   $R^4$   $R^5$   $R^4$   $R^5$   $R^5$   $R^4$   $R^5$   $R^5$ 

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0134] スキーム4において、中間体である4-クロロキノリン誘導体は、例えば、WO00/5

0405号に記載の慣用方法によって合成できる。得られた4-クロロキノリン誘導体対して、適当な溶媒中(例えば1、2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体またいは相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

## [0135] スキーム5

本発明に従うチアゾピリジン誘導体は、例えば、スキーム5に従って製造できる。 [化24]

「上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である」。

[0136] アセチルーアミノーチオフェン誘導体を適当な塩基(例えばナトリウムメトキシド)存在下ギ酸エステルと反応させ(上記工程(i))、得られたチエノピリジンー7ーオン誘導体を適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させる(上記工程(ii))。得られた7ークロロチエノピリジン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1、2ージクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4ージメチルアミノピリジン)存在下、3ーヒドロキシピリジン誘導体または相当する3ーアミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

## [0137] スキーム6

本発明に従うキナゾリン誘導体は、例えば、スキーム6に従って製造できる。 [化25]

$$R^4$$
 の  $R^3$  の  $R^4$  ②元  $R^3$  の  $R^{48}$  ②元  $R^5$   $R^5$   $R^6$   $R^7$   $R^8$  ②元  $R^4$  ②元  $R^4$  ②元  $R^4$  ②元  $R^4$  ②元  $R^5$   $R^6$   $R^7$   $R^8$  ②元  $R^$ 

[上記スキーム中、

R<sup>48</sup>は、工程(iii)の環化反応に好適な基を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0138] 4-クロロキナゾリン誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946), J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946) や小竹監修、大有機化学、17巻、150頁、朝倉書店(1967年発行)に記載されるような慣用方法によって合成できる。得られた4-クロロキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1、2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

#### [0139] スキーム7

本発明に従うヘテロ縮合環系ピリミジン誘導体は、例えば、スキーム7に従って製造できる。

[化26]

[上記スキーム中、

R<sup>49</sup>は、工程(iii)の環化反応に好適な基を表し、

Qは、それぞれ独立して、C、SまたはNを表す]。

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0140] o-ニトロカルボン酸導体を適当なアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)と反応させ(上記工程(i))、得られた化合物のニトロ基を適当な還元剤(例えば水酸化パラジウム/水素ガス)を用いて還元する(上記工程(ii))ことにより、o-アミノカルボン酸エステルを得ることができる。得られえたo-アミノカルボン酸エステルをホルムアミドと反応させ(上記工程(iii))、得られた化合物を適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させる(上記工程(iv))。得られたクロロピリミジン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1、2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

# [0141] スキーム8

本発明に従う1,5-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる

[化27]

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0142] 4ーナフチリジノン誘導体は、例えばスキーム3もしくはスキーム4と同様の手法によって合成できる。4ーナフチリジノン誘導体を、適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させ(上記工程(i))、得られたクロロナフチリジン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1、2ージクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4ージメチルアミノピリジン)存在下、3ーヒドロキシピリジン誘導体または相当する3ーア

ミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

## [0143] スキーム9

本発明に従う1,6-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる

## [化28]

[0144] 4-アミノー2、6-ジクロロピリジンを、5-メトキシメチレンー2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオンと反応させ(上記工程(i))、更に加熱(例えば220℃にて1時間)し(上記工程(ii))、得られた化合物を適当な還元剤(例えば水酸化パラジウム/水素ガス)を用いて還元する(上記工程(iii))ことで[1、6]ナフチリジノン誘導体を得ることができる。得られた[1、6]ナフチリジノン誘導体を適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させ(上記工程(i))、得られたクロロナフチリジン誘導体に対して適当な溶媒中(例えば1、2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体あるいは相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

#### [0145] スキーム10

本発明に従う6-アミドキノリン誘導体は、例えば、スキーム10に従って製造できる。 [化29]

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

- [0146] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造されたキノリンー6ーカルボン酸エステル誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1、2ージクロロベンゼン)または無溶媒中において適当な塩基(例えば4ージメチルアミノピリジン)存在下、3ーヒドロキシピリジン誘導体または相当する3ーアミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(i))。得られた化合物を適当なアルカリ試薬(例えば水酸化リチウム)を用いてエステル加水分解を行い(上記工程(ii))、得られたカルボン酸誘導体に対して適当な縮合剤(例えば1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及び1ーヒドロキシベンブトリアゾール水和物)を用いてアミンと縮合することによって(上記工程(iii))、N一置換またはN二置換のアミド誘導体を得ることができる。
- [0147] また、N無置換アミド誘導体は下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる:
  - (I) 上記工程(i)により得られた化合物を、アンモニアと反応させることによって(上記工程(vi))、目的とする化合物を合成することができる。
  - (II) キノリンー6ーカルボン酸エステル誘導体をアンモニアと反応させ(上記工程(iv))、得られた化合物に対して適当な溶媒中(例えば1、2ージクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4ージメチルアミノピリジン)存在下、3ーヒドロキシピリジン誘導体または相当する3ーアミノピリジン誘導体を作用させ(上記工程(v))ることによって、目的とする化合物を合成することができる。

## [0148] スキーム11

本発明に従う6-フェニルキノリン誘導体は、例えば、スキーム11に従って製造できる。

[化30]

$$R^{3}$$
  $Z$   $A$   $P^{51}$   $R^{50}$   $R$ 

[上記スキーム中、

 $R^{50}$ ~ $R^{53}$ は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>f</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0149] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された6-ブロモキノリン誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(i))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

# 「0150」 <u>スキーム12</u>

本発明に従う7-フェニルキノリン誘導体は、例えば、スキーム12に従って製造できる。

[化31]

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0151] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された7-ブロモキノリン誘導体を適当な 遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキ ルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(i))ことにより、目的と する化合物を得ることができる。

#### [0152] スキーム13

本発明に従う2一ヘテロ環ーナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム13に従って製造できる。

#### [化32]

$$R^{46}$$
  $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{44}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{45}$   $R^{44}$   $R^{45}$   $R^{45}$ 

# [上記スキーム中、

Halは、ハロゲン原子を表し、

Bxは、スキーム3~10で得られる化合物を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0153] アニリン誘導体をクロロアセチルクロリドと作用させ(上記工程(i))、次いで得られたアミド誘導体に適当な塩基(例えば水酸化カリウム水溶液)を作用させる(上記工程(ii))ことにより2、3ージヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。得られた2、3ージヒドロキシピリジン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、スキーム3からスキーム10に従って製造された化合物を作用させる(上記工程(iii))ことにより2ーヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2ーヒドロキシキノリン誘導体を適当なハロゲン化剤(例えばテトラブチルアンモニ

ウムブロミド)を作用させる(上記工程(iv))ことにより、2-ハロキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ハロキノリン誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

## [0154] スキーム14

本発明に従う7-アミドキノリン誘導体は、例えば、スキーム14に従って製造できる。 [化33]

「上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である」。

- [0155] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造されたキノリンー7ーカルボン酸エステル誘導体に対して適当な溶媒中(例えば1、2ージクロロベンゼン)または無溶媒中において適当な塩基(例えば4ージメチルアミノピリジン)存在下、3ーヒドロキシピリジン誘導体または相当する3ーアミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(i))。得られた化合物を適当なアルカリ試薬(例えば水酸化リチウム)を用いてエステル加水分解を行い(上記工程(ii))、得られたカルボン酸誘導体に対して適当な縮合剤(例えば1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及び1ーヒドロキシベンブトリアゾール水和物)を用いてアミンと縮合することにより(上記工程(iii))、Nー置換またはN二置換のアミド誘導体を得ることができる。
- [0156] また、N無置換アミド誘導体は下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる:
  - (I) 上記工程(i)により得られた化合物をアンモニアと反応させることにより(上記工程 (vi))目的とする化合物を合成することができる。

(II) キノリン-7-カルボン酸エステル誘導体をアンモニアと反応させ(上記工程(iv))、得られた化合物に対して適当な溶媒中(例えば1、2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体あるいは相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させ(上記工程(v))ることにより、目的とする化合物を合成することができる。

## [0157] スキーム15

本発明に従う6-アルコキシキノリン誘導体または7-アルコキシキノリン誘導体は、 例えば、スキーム15に従って製造できる。

[化34]

[上記スキーム中、

 $R^{56}$ は、 $R^4$ の定義において、 $-OR^{56}$ となる場合に選択され得る置換基を表し、それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0158] 4ーニトロフェノール誘導体を、適当な溶媒中(例えばN、Nージメチルホルムアミド) 適当な塩基(例えば炭酸カリウム)存在下、ベンジルクロリドと反応させ(上記工程(i)) 、得られた化合物をスキーム4と同様の方法に従うことによって(上記工程(ii)から(vi)) 、6ーベンジルオキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6ーベンジルオキシ キノリン誘導体を適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)で処理するこ とにより(上記工程(vii))ベンジル基の脱保護を行う。生成したフェノールを適当な溶媒中(例えばN、Nージメチルホルムアミド)適当な塩基(たとえば炭酸カリウム)存在下アルキル化剤を反応させることにより(上記工程(viii))目的とする6ーアルコキシキノリン誘導体を得ることができる。

また、出発原料に3-ニトロフェノール誘導体を用いて同様の工程を行うことにより、 目的とする7-アルコキシキノリン誘導体を得ることができる。

なお、本スキームは6-アルコキシキノリン誘導体を例に示しているが、同様にして7 -アルコキシキノリン誘導体についても製造することができる。

# [0159] <u>スキーム16</u>

本発明に従う6-アルキルアミン誘導体は、例えば、スキーム16に従って製造できる

#### [化35]

$$\mathbb{R}^3$$
  $\mathbb{Z}^A$   $\mathbb{R}^6$   $\mathbb{R}^3$   $\mathbb{Z}^A$   $\mathbb{R}^6$   $\mathbb{R}^3$   $\mathbb{Z}^A$   $\mathbb{R}^6$   $\mathbb{R}^3$   $\mathbb{Z}^A$   $\mathbb{R}^5$   $\mathbb{R}^5$   $\mathbb{R}^5$   $\mathbb{R}^5$   $\mathbb{R}^5$   $\mathbb{R}^5$ 

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0160] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された6-ブロモキノリン誘導体を適当な 遷移金属触媒(例えば酢酸パラジウム)および適当な塩基(例えば炭酸セシウム)存 在下、アルキルアミンと反応させる(上記工程(i))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

#### [0161] スキーム17

本発明による化合物の一部構造であるビビリジン誘導体は、例えば、スキーム17に 従って製造できる。

[化36]

WO 2005/080377 70 PCT/JP2005/002610

$$R^{17}$$
 HO  $R^{16}$  ヨウ素 HO  $R^{16}$   $T$   $R^{16}$   $T$   $R^{16}$   $R^{10}$   $R^{10}$ 

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0162] 3-ヒドロキシピリジン誘導体を、適当な溶媒中(例えばメタノール/水)ョウ素と反応させ(上記工程(i))、得られた化合物を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

#### [0163] スキーム18

本発明に従う6位がアミド置換もしくはエステル誘導体置換されたキノリン誘導体は 、例えば、スキーム18に従って製造できる。

[化37]

$$R^3$$
  $Z$   $A$   $R^3$   $Z$   $A$   $R^3$   $Z$   $A$   $R^3$   $Z$   $A$   $R^3$   $Z$   $A$   $R^4$   $R^5$   $R^5$ 

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義であり、また $Y^1$ はNまたはCHを表し、 $R^{s17}$ および $R^{s18}$ はPミノ基で置換されていてもよいC1-6Pルキル基を表す]。

キノリンー6ーオール誘導体に対して、塩基(例えば炭酸カリウム)存在下、官能基の保護されたアルキル化剤(例えばn-(2-ブロモエチル)フタルイミド)と反応させ(上記工程(i))たのち、適当な条件(例えばヒドラジン)で脱保護を行い(上記工程(ii))、生成した官能基を適当な塩基(例えばトリエチルアミン)存在下アシル化剤(例えば無水酢酸)と反応させる(上記工程(iii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる

0

### [0164] スキーム19

本発明に従う6位にアルキルアミンを有する誘導体は、例えば、スキーム19に従って製造できる。

[化38]

[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義であり、またR<sup>s1</sup> 9<sup>85よび</sup>R<sup>s20</sup>はC1-4アルキル基またはフェニル基を表す]。

キノリンー6ーオール誘導体に対して、塩基(例えば炭酸カリウム)存在下、アルキルジハライド(例えば1ーブロモー2クロローエタン)と反応させ(上記工程(i))たのち、得られた化合物に対して適当な(例えば炭酸カリウム)存在下、アミンと反応させる(上記工程(ii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

## [0165] 化合物の用途/医薬組成物

本発明による化合物は、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼす $TGF\beta$ の作用を阻害する(試験例1A参照)。

同様に、本発明による化合物と構造上近似している参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体(すなわち、化合物r1~r469)もまた、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼすTGFβの作用を阻害する(試験例1B参照)。このため、参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体と、置換基が同等であって、母核の環構造のみが相違するナフチリジン誘導体、チエノピリジン誘導体、およびチエノピリミジン誘導体(これらは本発明に包含される)も、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼすTGFβの作用を阻害することは当業者であれば容易に理解できる。

[0166] 前記した背景技術の項で記載したように、TGF β を阻害することは慢性腎疾患を はじめとするあらゆる線維化を伴う疾患の予防または治療に有用であるとされている 。TGF β とこれら疾患との相関を示す文献の例は、前記した背景技術の項に記載し たとおりである。 [0167] 本発明における化合物は、イン・ビボにおける抗線維化作用を実際に示した(試験 例7参照)。

また参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体は、イン・ビボにおける抗線維化作用を実際に示した(試験例2〜4参照)。したがって、この試験例からも本発明による化合物が、TGFβ阻害が治療上有効である疾患の予防または治療に用いることができることは、当業者に明らかである。

- [0168] さらに本発明による化合物は、A549細胞を用いた試験において細胞増殖阻害作用を実際に抑制した(試験例6)。また本発明による化合物は、インビトロにおいて、B MPシグナル阻害作用を実際に抑制した(試験例7)。
- [0169] さらに、本発明による化合物の幾つかは、これまでに知られているTGF-β阻害活性を有する化合物よりも、薬物動態プロファイルの向上、各種キナーゼ選択性の向上または細胞増殖阻害作用の軽減、といった面で優れていることが判明した。各種キナーゼに対する選択性には、例えば、BMPシグナルに対する選択性等が含まれ、BMPシグナルは骨芽細胞の分化に深く関わるほか、最近では、そのシグナルに関連するレセプター(ALK1およびBMPタイプIIレセプター)の遺伝性変異は遺伝性出血性毛細管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia)や原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension)の発症に深く関わることが示唆されている(J Soc Biol. 2002;196(1):53-8.)。また、細胞増殖を強く阻害する化合物は個体での毒性発現と直接関連することが考えられている。このような改善が図られている化合物としては、例えば、化合物178、179、181、182、184、186、187、192、194、200~202、204~206、217、222、および225が挙げられる。
- [0170] より詳細には化合物179、181、182、184、186、187、および205は、WO03/00660に記載の実施例261または実施例269に比べて、細胞増殖またはBMP4シグナルに対する阻害作用の軽減されていた。同様に、化合物192、194、200、201、202、204、206、217、222、および225は、WO03/00660に記載の実施例274に比べてA549細胞の細胞増殖に対する阻害作用またはBMP4シグナルに対する阻害作用が軽減されている。
- [0171] したがって、本発明による化合物は、TGF ß 阻害が治療上有効である疾患の予防

または治療に用いることができる。また本発明による化合物は、細胞の増幅に用いることができる。

[0172] 本明細書において、「TGF $\beta$ 阻害」とは、サイトカインの一種であるTGF $\beta$ の、細胞内または組織内における活性を阻害することをいう。

本発明によれば、本発明による化合物の治療上または予防上の有効量を患者に 投与することを含んでなる、 $TGF \beta$  阻害が治療上有効である疾患の予防または治療 方法が提供される。ここでいう患者とは、 $TGF \beta$  阻害が治療上または予防上有効で ある疾患の治療を要する患者である。

本発明によれば、TGFβ阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防用薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

[0173] 本発明によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の予防または治療に用いることができる

ここで、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患は、好ましくは、臓器または組織の線維化を伴う疾患である。

また、TGFβ阻害が治療上または予防上有効である疾患としては、慢性腎疾患、 急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性 心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜 癒着、および真皮下癒着が挙げられる。

本発明の別の好ましい態様によれば、 $TGF\beta$ 阻害が治療上または予防上有効である疾患は、悪性腫瘍である。

[0174] 本発明の別の好ましい態様によれば、本発明による化合物または医薬組成物は、 細胞の体外増幅に用いることができる。該細胞は好ましくは血液幹細胞である。

よって本発明の別の好ましい態様によれば、体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の本発明による化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して細胞を増幅させることを含んでなる、細胞の増幅方法が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる細胞の体外増幅促進剤が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなるTGF ß 阻害剤が提供される。

[0175] 本発明による化合物は、経口および非経口(例えば、静脈内投与、筋肉内投与、 皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物を含んでなる医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、薬学上許容されうる担体、すなわち、通常用いられている賦 形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

[0176] 本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて 異なるが、通常全組成物中0.5~50重量%、好ましくは1~20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。

[0177] また本発明による化合物を細胞の体外増幅に用いる場合、細胞の種類等に応じて 適切な培地を選択するかまたは調製することができる。このような培地への本発明に よる化合物の添加量は、細胞の種類、用途等に応じて適宜決定することができる。該 添加量は、好ましくは0.01~50 μ M、より好ましくは0.1~20 μ Mである。

本発明の別の一つの態様によれば、体外または体内に存在する細胞に対して、本発明による化合物の有効量を適用することを含んでなる、細胞へ及ぼすTGFβの作用を阻害する方法が提供される。

## 実施例

- [0178] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に 記載の態様に限定されるものではない。
- [0179] 下記のようにして本発明による化合物を製造した。 なおここで、製造した化合物と、その製造に適用したスキームとの関係は下記の表 の通りであった。

#### [0180] スキーム 化合物

- 1 : 化合物1〜化合物51の部分構造
   化合物103〜108、110、111、117、119〜
   121、126、130、131、133、136〜146、
   154〜159、162〜177の部分構造の合成
- 2 : 化合物52〜化合物100の部分構造
  化合物101、102、113、114、116、118、
  123〜125、127、128、132、134、135、
  147〜153、160、161の部分構造の合成
- 3 : 化合物1、3、13、15、37、43~46、49、50、52~54、81~91、93~98、103、111、115、117、134、135、156、157、188

4 : 化合物2、4、14、16、55~63、101、102、 104、105、110、114、119、130~133、 150、158~162、170

5 : 化合物28、29、71、72

6 : 化合物23~27、38、39、41、48、51、68~70、 100

7 : 化合物32~35、75~78、180

8 : 化合物30、73、121、128

9 : 化合物31、74

10: 化合物22、65~66、99、146、148、149、152、153

11 : 化合物5~12

12 : 化合物17~21、106~108、155、163~169、 171~177

13 : 化合物92

14 : 化合物113、116、126、127、145、147、151、179、185、193、194、217

15 : 化合物118、120、123~125、136~144、178、 181、183、184、186、190~192、200~ 202、205、210、213~216、222、225

16: 化合物154

17 : 化合物115の部分構造の合成

18: 化合物182、187、203、204、206~208、224

19: 化合物189、209、211、212、218~221、223

[0181] <u>実施例1: 5、6ージメチルー3ー(キノリンー4ーイルオキシ)ー[2、2']ビピリジン(化合物1)</u>

2、3-ジメチルフラン(5.0g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(75ml)に 溶解し、0℃で1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(35.7ml)を滴下して、還 流下2.5時間撹拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(20ml)に溶解した2-シアノピリジン(6.0g)を滴下し、室温で3時間撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、2M塩酸でpH5にしてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリジル)-メタノンを1.8g、収率17%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリジル)-メタノン(1.6g)、メタノール(15ml)、28%アンモニア水溶液(15ml)を封管に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-オールを1.2g、収率75%で得た。

[0182] 5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(30mg)、4-クロロキノリン(74mg)、炭酸セシウム(147mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で7時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を21mg、収率43%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 44(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 37(s, 1H), 7. 53–7. 60(m, 2H), 7. 73(ddd, J=8. 3, 6. 8, 1. 5Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 05(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 35(dd, J=8. 3, 1. 4Hz, 1H), 8. 48–8 . 53(m, 1H), 7. 57(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):328(M+1)+

[0183] <u>実施例2: 3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリ</u> <u>ジン(化合物2)</u>

4-ブロモアニリン(4.5g)、5-(メトキシメチレン)-2、2-ジメチル-1、3-ジオキサン-4、6-ジオン(5.4g)にジフェニルエーテル(80ml)を加え、80℃で1時間撹拌した後、ビフェニル(24.2g)を加え、220℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却

後、ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ブロモキノロンを1.57g、収率27%で得た。

6ーブロモキノロン(1.6g)に塩化チオニル(5ml)、少量のジメチルホルムアミドを加え、還流下で3時間撹拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン一酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6ーブロモー4ークロロキノリンを1.43g、収率85%で得た。

- [0184] 5、6ージメチルー[2、2']ビビリジニルー3ーオール(500mg)、6ーブロモー4ークロロキノリン(723mg)、炭酸セシウム(2.4g)、4ージメチルアミノピリジン(916mg)にジメチルスルホキシド(25ml)を加え、130℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を886mg、収率87%で得た。

  「HーNMR(CDCl<sub>3</sub>、400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.66(s, 3H), 6.44(d, J=5.1Hz, 1H), 7.11(ddd, J=7.6, 4.6, 1.0Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.61(ddd, J=7.6, 7.6, 1.7Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(d, J=9.0Hz, 1H), 8.42−8.47(m, 1H), 8.52(d, J=2.2Hz, 1H), 8.55(d, J=5.4Hz, 1H)

  質量分析値(ESI−MS, m/z):406(M+1)<sup>+</sup>
- [0185] <u>実施例3: 5、6ージメチルー3ー(6ートリフルオロメチルーキノリンー4ーイルオキシ)ー[2</u>、2']ビピリジン(化合物3)

4-クロロー6-トリフルオロメチルキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジ ニルー3-オール(43mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)をジメチルスルホキシド (1ml)に溶解し、炭酸セシウム(211mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温 に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出 した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラ フィーで精製することにより、表題の化合物を77mg、収率89%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 42(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 6. 57(d, J=5 . 6Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 63(m, 1H), 7. 95–7. 97(m, 2H), 8. 28(m, 2H), 8. 67(d, J=5. 4Hz, 1H), 8 . 73(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M+Na)+

[0186] <u>実施例4: 3-(6-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリ</u> <u>ジン(化合物4)</u>

4-メトキシアニリン(1.27g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.82g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、50℃にて2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより5-[(4-メトキシーフェニルアミノ)-メチレン]-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオンを1.98g、収率73%で得た。

5-[(4-メトキシーフェニルアミノ)ーメチレン]-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオン(1.28g)、ビフェニル(5.2g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシー1H-キノリンー4-オンを398mg、収率49%で得た。

6-メトキシー1H-キノリンー4ーオン(398mg)をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に 水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出し た後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留 去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製する ことにより、4ークロロー6ーメトキシキノリンを375mg、収率42%で得た。

[0187] 4-クロロー6-メトキシキノリン(270mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(279mg)、4-ジメチルアミノピリジン(510mg)をジメチルスルホキシド(4ml)に溶解し、炭酸セシウム(1.36g)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後

、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を411mg、収率83%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 3. 95(s, 3H), 6. 45(dd, J=0. 7, 5. 1Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 37(s, 1H), 7. 39(m, 1H), 7. 57–7. 61(m, 2H), 7. 82(dd, J=1. 0, 7. 8Hz, 1H), 7. 99(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 44(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 50(d, J=4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):380(M+Na)+

[0188] <u>実施例5: 5、6-ジメチル-3-(6-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-「2、2']ビピ</u> <u>リジン(化合物5)</u>

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、フェニルホウ酸(27mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5 ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 47(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 3, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 37–7. 43(m, 2H), 7. 50(dd, J=7. 8, 7. 8Hz, 2H), 7. 56(ddd, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7 . 76(d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 83(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 01(dd, J=9. 0, 2. 2 Hz, 1H), 8. 11(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 48–8. 51(m, 1H), 8. 54–8. 59(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):404(M+1)+

[0189] 実施例6: 5、6-ジメチルー3-(6-ピリジン-3-イルーキノリン-4-イルオキシ)-[2、

## 2']ビピリジン(化合物6)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ピリジルホウ酸(18mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 6. 49 (d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 09 (ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 38–7. 46 (m, 2H), 7. 59 (ddd, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 85 (ddd, J=8. 0, 1. 2, 1. 2Hz, 1 H), 7. 98 (dd, J=8. 8, 2. 2Hz, 1H), 8. 02–8. 07 (m, 1H), 8. 16 (d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 43–8. 47 (m, 1H), 8. 57 (d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 60 (d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 65 (dd, J=4. 9, 1. 7Hz, 1H), 9. 00 (d, J=1. 7Hz, 1H) 質量分析値(ESI–MS, m/z):427 (M+Na) +

## [0190] <u>実施例7: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリジン-4-イルーキノリン-4-イルオキシ)-「2、</u> 2']ビピリジン(化合物7)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ピリジルホウ酸(18mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を16mg、収率55%で得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3},\,400MHz):\delta\,2.\,\,41(s,\,3H),\,2.\,\,67(s,\,3H),\,6.\,\,49(d,\,J=5)$  . 4Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 59(ddd, J=7. 6, 7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 68(dd, J=4. 6, 1. 7Hz, 2H), 7. 86(d, J=8.\,0Hz,\,1H), 8. 02(dd, J=8.\,8,\,2.\,\,2Hz,\,1H), 8. 16(d, J=8.\,8Hz,\,1H) , 8. 40–8. 45(m, 1H), 8. 61(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 66(d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 73(dd, J=6. 4, 1. 7Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):405(M+1)+

[0191] <u>実施例8: 5、6ージメチルー3ー(6ーpートリルーキノリンー4ーイルオキシ)ー[2、2']ビピ</u>リジン(化合物8)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-メチルフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗力した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 43(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 46(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 30(d, J=7. 8Hz, 2H), 7. 39(s, 1H), 7. 56(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 66(d, J=8. 0Hz, 2H), 7. 83(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 00(dd, J=8. 8, 2. 0 Hz, 1H), 8. 10(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 49–8. 54(m, 2H), 8. 55(d, J=5. 1 Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M+1)+

[0192] <u>実施例9: 2-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6</u> -イル]-フェニルアミン(化合物9)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジン(30m

g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、2-アミノフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 3. 83(brs, 2 H), 6. 47(d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 82(dd, J=8. 0, 1. 0Hz, 1H), 6. 88(ddd , J=8. 6, 8. 6, 1. 2Hz, 1H), 7. 08-7. 13(m, 1H), 7. 18-7. 26(m, 2H), 7. 37(s, 1H), 7. 57(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 82(ddd, J=8. 1, 8. 1, 1. 2Hz, 1H), 7. 87(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 11(d, J=8. 8Hz, 1 H), 8. 43(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 49-8. 52(m, 1H), 8. 59(d, J=5. 2Hz, 1 H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):441(M+Na)+

[0193] <u>実施例10: 3-「4-(5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェニルアミン(化合物10)</u>

3-(6-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-アミノフェニルホウ酸一水和物(34mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 3. 80(brs, 2

H), 6. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 70-6. 76(m, 1H), 7. 02-7. 17(m, 3H), 7. 26-7. 31(m, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 57(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1 H), 7. 83(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 98(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 09(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 47-8. 54(m, 2H), 8. 56(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):441(M+Na)<sup>+</sup>

[0194] <u>実施例11: 3-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-</u>6-イル]-フェノール(化合物11)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 33(s, 3H), 2. 61(s, 3H), 6. 40(d, J=5 . 1Hz, 1H), 6. 77–6. 84(m, 1H), 7. 06(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 18–7. 34(m, 4H), 7. 55(ddd, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 79(ddd, J=8. 0, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 7. 93(dd, J=9. 0, 2. 2Hz, 1H), 8. 09(d, J=8 . 8Hz, 1H), 8. 42–8. 47(m, 1H), 8. 53(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 57(d, J=2 . 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):420(M+1)+

[0195] <u>実施例12: 4-「4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェノール(化合物12)</u>

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム

水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え 酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで 洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エ チル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得 られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより 表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 38(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 6. 46(d, J=5 . 1Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 11(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1 H), 7. 39(s, 1H), 7. 54-7. 64(m, 3H), 7. 85(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 95(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 09(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 48-8. 51(m, 2H), 8. 54(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):420(M+1)+

[0196] <u>実施例13: 3-(7-クロローキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、2']ビピリ</u>ジン(化合物13)

5、6ージメチルー[2、2']ビビリジニルー3ーオール(50mg)、4、7ージクロロキノリン(99mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、130℃で3時間撹拌し、4、7ージクロロキノリン(99mg)をさらに加えて130℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を80mg、収率88%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 6. 41(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 3, 4. 6, 1. 0Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 51(d d, J=9. 0, 2. 2Hz, 1H), 7. 58(ddd, J=8. 0, 8. 0, 2. 0Hz, 1H), 7. 82(dd d, J=8. 1, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 8. 03(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 29(d, J=8. 8H z, 1H), 8. 40-8. 45(m, 1H), 8. 55(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):362(M+1)<sup>+</sup>

[0197] 実施例14: 3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリ

### ジン(化合物14)

3-ブロモアニリン(5.0g)に2-プロパノール(90ml)を加え、70℃で撹拌しながら 5-(メトキシメチレン)-2、2-ジメチル-1、3-ジオキサン-4、6-ジオン(6.0g)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の粗結晶にビフェニル(26.2g)、ジフェニルエーテル(75ml)を加え、230℃で1時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、エーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の粗結晶に塩化チオニル(15ml)、少量のジメチルホルムアミドを加え、還流下で3時間撹拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより7-ブロモー4-クロロキノリンを2.40g、収率42%で得た。

[0198] 5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(500mg)、7ーブロモー4ークロロキノリン(723mg)、炭酸セシウム(2. 4g)、4ージメチルアミノピリジン(916mg)にジメチルスルホキシド(25ml)を加え、130℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を705mg、収率70%で得た。

「HーNMR(CDCl<sub>3</sub>、400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 6. 43(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 09(dd, J=7. 6, 4. 6Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 58(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 64(dd, J=9. 0, 1. 7Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 1 Hz, 1H), 8. 20-8. 25(m, 2H), 8. 41-8. 45(m, 1H), 8. 55(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):406(M+1)+

[0199] <u>実施例15: 5、6-ジメチル-3-(7-トリフルオロメチル-キノリン-4-イルオキシ)-[</u>2、2']ビピリジン(化合物15)

5、6-ジメチルー[2、2']ビビリジニルー3-オール(50mg)、4-クロロー7-トリフルオロメチルキノリン(116mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、130℃で3時間撹拌し、4-クロロー7-トリフルオロメチルキノリン(116mg)を更に加えて130℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を98mg、収率99%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 52(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 4, 4. 7, 1. 1Hz, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 60(d dd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 73(dd, J=8. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 86(dd d, J=7. 8, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 8. 35(s, 1H), 8. 37-8. 41(m, 1H), 8. 49(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 65(d, J=5. 1Hz, 1H)

[0200] <u>実施例16: 3-(7-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、2']ビピ</u> <u>リジン(化合物16)</u>

3-メトキシアニリン(1.23g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.90g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより5-[(3-メトキシーフェニルアミノ)-メチレン]-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオンを1.22g、収率44%で得た。

5-[(3-メトキシーフェニルアミノ)ーメチレン]-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.22g)、ビフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(15ml)に懸濁し、22 0℃にて1.5時間撹拌した。反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-メトキシー1H-キノリン-4-オンを394mg、収率51%で得た。

7-メトキシー1H-キノリンー4-オン(394mg)をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に 水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出し た後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー7ーメトキシキノリンを312mg、収率72%で得た。

[0201] 4-クロロ-7-メトキシキノリン(170mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(176mg)、4-ジメチルアミノピリジン(322mg)をジメチルスルホキシド(2ml)に溶解し、炭酸セシウム(860mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を273mg、収率87%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 39(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 3. 96(d, J=1 . 2Hz, 3H), 6. 34(dd, J=2. 2, 5. 4Hz, 1H), 7. 10(m, 1H), 7. 21(m, 1H), 7. 36(s, 1H), 7. 40(m, 1H), 7. 57(m, 1H), 7. 81(dd, J=1. 2, 8. 1Hz , 1H), 8. 23(dd, J=1. 5, 9. 3Hz, 1H), 8. 48-8. 49(m, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):380(M+Na) $^{+}$ 

[0202] <u>実施例17: 5、6-ジメチル-3-(7-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-[2、2']ビ</u>ピリジン(化合物17)

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、フェニルホウ酸(27mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5 ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 44(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=7. 3, 4. 6, 1. 0Hz, 1H), 7. 39-7. 45(m, 2H),

7. 51 (dd, J=7. 8, 7. 8Hz, 2H), 7. 58 (ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 75-7. 79 (m, 2H), 7. 82-7. 87 (m, 2H), 8. 27 (d, J=1. 7Hz, 1H), 8. 41 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 50-8. 53 (m, 1H), 8. 59 (d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):426 (M+Na) +

[0203] <u>実施例18: 5、6ージメチルー3ー(7ーピリジンー3ーイルーキノリンー4ーイルオキシ)ー[2</u>、2']ビピリジン(化合物18)

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ピリジルホウ酸(18mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 6. 47(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 44(d dd, J=7. 8, 4. 9, 0. 7Hz, 1H), 7. 59(ddd, J=8. 1, 8. 1, 2. 0Hz, 1H), 7. 81(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 86(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 05(dd, J=8. 0, 2. 4Hz, 1H), 8. 27(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 45-8. 50(m, 2H), 8. 61(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 67(dd, J=4. 9, 1. 7Hz, 1H), 9. 03(d, J=1. 5Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):427(M+Na)<sup>+</sup>

[0204] <u>実施例19: 5、6ージメチルー3ー(7ーピリジンー4ーイルーキノリンー4ーイルオキシ)ー[2</u> 、2']ビピリジン(化合物19)

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ピリジルホウ酸(18mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチ

ルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。 水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水 で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化 合物を13mg、収率43%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 6. 48(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 60(d dd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 68(dd, J=4. 6, 1. 7Hz, 2H), 7. 82-7. 88(m, 2H), 8. 34(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 45-8. 50(m, 2H), 8. 62(d, J=5 . 2Hz, 1H), 8. 74(dd, J=4. 6, 1. 7Hz, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):427(M+Na)  $^+$ 

[0205] <u>実施例20: 5、6-ジメチル-3-(7-p-トリルーキノリン-4-イルオキシ)-[2、2']ビ</u>ピリジン(化合物20)

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-メチルフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 43(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 42(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 32(d, J=7. 8Hz, 2H), 7. 38(s, 1H), 7. 58(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 0Hz, 2H), 7. 80-7. 86(m, 2H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 39(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 50-8. 54(m, 1H), 8. 58(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):440(M+Na)  $^{+}$ 

[0206] <u>実施例21: 3-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェニルアミン(化合物21)</u>

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-アミノフェニルホウ酸一水和物(34mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルでありた。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 3. 81 (brs, 2 H), 6. 43(d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 74 (ddd, J=8. 0, 2. 2, 1. 0Hz, 1H), 7. 0 5–7. 18(m, 3H), 7. 29(dd, J=8. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 58(dd d, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 80(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 84(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 23(d, J=1. 7Hz, 1H), 8. 37(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 50 –8. 54(m, 1H), 8. 58(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):441(M+Na)+

[0207] <u>実施例22: 4-(5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシーキ</u> ノリン-6-カルボン酸 アミド(化合物22)

4-アミノー2-メトキシー安息香酸 メチルエステル(1.07g)、5-メトキシメチレンー2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオン(1.0g)を2-プロパノール(20ml)に溶解し、70℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、4-[(2、2-ジメチルー4、6-ジオキソー[1、3]ジオキサンー5ーイリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシー安息香酸 メチルエステルを1.71g、収率95%で得た。

4-[(2、2-ジメチル-4、6-ジオキソ-[1、3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステル(1.70g)、ビフェニル(4.76g)をジフェ

ニルエーテル(15ml)に懸濁し、240℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶にN、N-ジメチルホルムアミド(2滴)を加え、更にオキシ塩化りん(2.5ml)を加えて100℃にて2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下残渣に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロー7-メトキシーキノリンー6-カルボン酸メチルエステルを707mg、収率55%(2ステップ)で得た。

[0208] 4-クロロ-7-メトキシーキノリン-6-カルボン酸 メチルエステル(120mg)をメタノール(6ml)に溶解し、28%アンモニア水(6ml)を加えて40℃にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシーキノリン-6-カルボン酸 アミドを91mg、収率80%で得た。

4-クロロー7-メトキシーキノリンー6-カルボン酸 アミド(91mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(115mg)、4-ジメチルアミノピリジン(141mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(375mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を33mg、収率22%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 4. 13(s, 3H), 5. 92(m, 1H), 6. 39(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 08(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 36(s, 1H), 7. 56-7. 63(m, 2H), 7. 76(m, 1H), 7. 90(m, 1H), 8. 40(m, 1H), 8. 54(d, J=5. 6Hz, 1H), 9. 27(d, J=1. 0Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):423(M+Na) $^{+}$ 

[0209] 実施例23: 4-(5、6-ジメチル-[2、2] ビピリジニル-3-イルオキシ)-キナゾリン(

### 化合物23)

2-アミノ安息香酸メチル(2.0g)にホルムアミド(12ml)を加え、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクロロホルム/メタノールで抽出した。有機層を減圧下溶媒留去して得られた残渣を、精製することなく次の反応に用いた。上記で得られた残渣にエチルジイソプロピルアミン(1.6g)、オキシ塩化リン(3.8g)を加え、還流下で2時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、氷冷した飽和重曹水に注いで10分間撹拌したのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン一酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより4ークロロキナゾリンを1.03g、収率60%で得た。

5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(50mg)、4ークロロキナゾリン(82 mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで展開する薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27mg、収率33%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 63(s, 3H), 7. 04(ddd, J = 7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 49(s, 1H), 7. 58-7. 68(s, 2H), 7. 86-8. 0 0(m, 3H), 8. 18(d, J=4. 6Hz, 1H), 8. 35(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 63(s, 1 H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):351(M+Na)+

# [0210] <u>実施例24: 6-クロロ-4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キ</u> ナゾリン(化合物24)

2-アミノー5-クロロー安息香酸 メチルエステル (400mg) にホルムアミド (4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後、得られた反応液をあわせ、析出した結晶をろ取しエーテルで洗浄した。得られた結晶 (1.19g) は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶の一部(300mg)にジイソプロピルエチルアミン(1.45ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(0.77ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒 を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の 薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4、6-ジクロローキナゾリンを151mg、収 率46%で得た。

[0211] 4、6-ジクロローキナブリン(66mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(66mg)、4-ジメチルアミノピリジン(121mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を99mg、収率83%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 42(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 7. 08(m, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 67(m, 1H), 7. 83(ddd, J=0. 7, 2. 4, 9. 0Hz, 1H), 7. 92(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 02(dd, J=1. 0, 8. 1Hz, 1H), 8. 17(s, 1H), 8. 36(m, 1H), 8. 61(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):385(M+Na)+

[0212] <u>実施例25: 6ーブロモー4ー(5、6ージメチルー[2、2']ビピリジンー3ーイルオキシ)ーキ</u>ナゾリン(化合物25)

2-アミノー5-ブロモー安息香酸 メチルエステル (400mg) にホルムアミド (4ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後、得られた反応液をあわせ、析出した結晶をろ取しエーテルで洗浄した。得られた結晶 (968mg) は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶の一部(300mg)にジイソプロピルエチルアミン(1.16ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(0.62ml)を加え、100℃にて2時間撹拌した。減圧下溶媒 を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-ブロモー4-クロローキナゾリンを58mg、収率18%で得た。

[0213] 6-ブロモー4ークロローキナゾリン(69mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3 ーオール(57mg)、4-ジメチルアミノピリジン(104mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を59mg、収率52%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 42(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 7. 08(m, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 68(m, 1H), 7. 85(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 97(ddd, J=0. 7, 2. 2, 8. 8Hz, 1H), 8. 02(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 18(m, 1H), 8. 54(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 62(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):429(M+Na)+

[0214] <u>実施例26: 4-(5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-6-メトキシ-キ</u>ナゾリン(化合物26)

5-メトキシー2ーニトロー安息香酸(3.2g)をN、Nージメチルホルムアミド(60ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.61g)、ヨウ化メチル(5.05ml)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5ーメトキシー2ーニトロー安息香酸メチルエステルを3.38g、収率99%で得た。

5-メトキシー2-ニトロー安息香酸 メチルエステル(3.38g)をN、Nージメチルホルムアミド(34ml)に溶解し、トリエチルアミン(7ml)、20%水酸化パラジウム(340mg)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで

洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-アミノー5-メトキシー安息香酸 メチルエステルを2.87g、収率99%で得た。

[0215] 2-アミノ-5-メトキシー安息香酸 メチルエステル (400mg) にホルムアミド (4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。更に2-アミノー5-メトキシー安息香酸 メチルエステル (100mg×2、350mg×5)を用いて同様に反応を行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(5.76g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(1g)にジイソプロピルエチルアミン(4.94ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2.65ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー6ーメトキシーキナゾリンを304mg、収率69%(2ステップ)で得た。

[0216] 4-クロロー6-メトキシーキナゾリン(40mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(41mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(201mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を27mg、収率35%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 42(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 3. 96(s, 3H), 7. 07(m, 1H), 7. 50(s, 1H), 7. 52(dd, J=2. 9, 9. 3Hz, 1H), 7. 60(d, J=2. 7Hz, 1H), 7. 64(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 88(d, J=9. 0Hz)

, 1H), 7. 93(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 24(d, J=4. 1Hz, 1H), 8. 51(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):381(M+Na)<sup>+</sup>

[0217] <u>実施例27: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキナゾリン(化合物27)</u>

5、6-ジメチルー[2、2']ビビリジニルー3-オール(50mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキナゾリン(169mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を79mg、収率81%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 63(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 7. 06(ddd, 7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 28(s, 1H), 7. 50(s, 1H), 7. 55(s, 1H), 7. 62(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 7Hz, 1H), 7. 89(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 26(d, J=4. 1Hz, 1H), 8. 48(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):411(M+Na)<sup>+</sup>

[0218] <u>実施例28: 5、6-ジメチル-3-(チェノ「3、2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-「2、2']</u> ビピリジン(化合物28)

1-(3-アミノーチオフェンー2ーイル)ーエタノン(423mg)をテトラヒドロフラン(30ml) に溶解し、ギ酸 エチルエステル(3ml)、ナトリウムメトキシド(640mg)を加え、室温 にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4Hーチエノ[3、2-b] ピリジンー7ーオンを95mg、収率21%で得た。

4H-チエノ[3、2-b]ピリジン-7-オン(94mg)にジイソプロピルエチルアミン(2ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.5ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで

精製することにより、7-クロローチエノ[3、2-b]ピリジンを84mg、収率79%で得た。
[0219] 7-クロローチエノ[3、2-b]ピリジン(43mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(93mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(248mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を67mg、収率80%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 6. 49(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 12(dd, J=4. 9, 6. 8Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 61–7. 65(m, 2H), 7. 79(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 90(m, 1H), 8. 40(dd, J=0. 7, 5. 6 Hz, 1H), 8. 44(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):356(M+Na)+

[0220] <u>実施例29: 5、6-ジメチル-3-(2-フェニル-チェノ「3、2-b</u>]ピリジン-7-イルオキシ)-「2、2']ビピリジン(化合物29)

1-(3-アミノ-5-フェニルーチオフェン-2-イル)-エタノン(640mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ギ酸 エチルエステル(3ml)、ナトリウムメトキシド(640mg)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムで洗浄することにより、2-フェニルー4Hーチエノ[3、2-b]ピリジン-7-オンを462mg、収率69%で得た。

2-フェニルー4Hーチェノ[3、2-b]ピリジンー7ーオン(493mg)にジイソプロピルエチルアミン(4ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7ークロロー2ーフェニルーチェノ[3、2-b]ピリジンを390mg、収率73%で得た。

[0221] 7-クロロ-2-フェニルーチエノ[3、2-b]ピリジン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2'] ビピリジニルー3-オール(41mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスル ホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(199mg)を加えた後130℃にて一晩撹 拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで 精製することにより、表題の化合物を71mg、収率87%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 46(d, J=5 . 9Hz, 1H), 7. 13(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 42-7. 52(m, 3H), 7. 65(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 76(m, 2H), 7. 8 (s, 1H), 7. 93(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 36(d, J=5. 9Hz, 1H), 8. 46(d, J=4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):432(M+Na)+

<u>実施例30: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-[1、5]ナフチ</u>リジン(化合物30)

[1、5]ナフチリジン-4-オール(200mg)を塩化チオニル(3.0ml)に懸濁し、これにN、N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加え100℃にて4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液を弱塩基性とした。これにクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-[1、5]ナフチリジンを348mg、収率62%で得た。

4-クロロー[1、5]ナフチリジン(41mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(20mg)、4-ジメチルアミノピリジン(37mg)、炭酸セシウム(98mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に懸濁し、140℃にて24時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロ

ホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率21%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 38(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 6. 65(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 04(m, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 51(m, 1H), 7. 68(dd, J=8. 4, 4. 0Hz, 1H), 7. 96(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 36(dd, J=8. 4, 2. 0Hz, 1H), 8. 41(d, J=4. 0Hz, 1H), 8. 60(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 01(dd, J=4. 0, 1 . 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):351(M+Na)+

[0222] <u>実施例31: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-[1、6]ナフチ</u>リジン(化合物31)

4-アミノ-2、6-ジクロロピリジン(1.76g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.05g)を2-プロパノール(50ml)に溶解し、70℃にて4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を2-プロパノールで洗浄することにより5-[(2、6-ジクロローピリジン-4-イルアミノ)-メチレン]-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオンを3.21g、収率94%で得た。

5-[(2、6-ジクロローピリジン-4-イルアミノ)-メチレン]-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.03g)、ビフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(17ml)に懸濁し、220℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(0.58g)をN、N-ジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.5ml)、20%水酸化パラジウム(0.48g)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を更に精製することなく次の反応に用いた。

[0223] 上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん (0.7ml)を加え、100℃にて4時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層をクロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー[1、6]ナフチリジンを63mg

、収率12%(3ステップ)で得た。

4ークロロー[1、6]ナフチリジン(39mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(47mg)、4ージメチルアミノピリジン(86mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(229mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率92%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 42(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 52(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 62(d dd, J=2. 0, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 87(d, J=5. 9Hz, 1H), 7. 92(d, J=8. 1 Hz, 1H), 8. 35(m, 1H), 8. 71(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 79(d, J=5. 9Hz, 1 H), 9. 78(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):351(M+Na)+

[0224] <u>実施例32: 5、6ージメチルー3ー(チェノ「2、3ーd</u>]ピリミジンー4ーイルオキシ)ー「2、2 ']ビピリジン(化合物32)

2-アミノーチオフェンー3-カルボン酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4m l)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(1.28g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(300mg)をジイソプロピルエチルアミン(1.72ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(0.92ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒 を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の 薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4ークロローチエノ[2、3-d]ピリミジンを1 51mg、収率49%(2ステップ)で得た。

[0225] 4-クロローチエノ[2、3-d]ピリミジン(40mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジンー3-オール(47mg)、4-ジメチルアミノピリジン(86mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(229mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を62mg、収率81%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 7. 11(dd, J= 5. 1, 6. 6Hz, 1H), 7. 47(m, 1H), 7. 49(s, 1H), 7. 55(d, J=5. 9Hz, 1H), 7. 67(ddd, J=1. 7, 7. 6, 7. 8Hz, 1H), 7. 93(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 32(d, J=4. 1Hz, 1H), 8. 47(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):357(M+Na)+

[0226] <u>実施例33: 5、6ージメチルー3ー(チェノ「3、2ーd</u>]ピリミジンー4ーイルオキシ)ー「2、2 ']ビピリジン(化合物33)

3-アミノーチオフェンー2-カルボン酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4m 1)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(1.90g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(400mg)をジイソプロピルエチルアミン(2.29ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(1.22ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒 を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナ トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム 系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4ークロローチエノ[3、2-d]ピリミジンを167mg、収率61%(2ステップ)で得た。 [0227] 4-クロローチエノ[3、2-d]ピリミジン(35mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(41mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(229mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を64mg、収率91%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 7. 09(m, 1H), 7. 50(s, 1H), 7. 53(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 66(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 96(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 98(s, 1H), 8. 28(d, J=4. 1Hz, 1H), 8. 58(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):357(M+Na)+

[0228] <u>実施例34: 5、6ージメチルー3ー(5ーメチルーチェノ「2、3ーd</u>]ピリミジンー4ーイルオキシ)ー「2、2']ビピリジン(化合物34)

2-アミノー4-メチルーチオフェンー3-カルボン酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(1.35g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(300mg)をジイソプロピルエチルアミン(1.57ml)に 懸濁し、オキシ塩化りん(0.84ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒 を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナ トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム 系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー5ーメチルーチエノ[2、3ー d]ピリミジンを231mg、収率87%(2ステップ)で得た。

[0229] 4-クロロー5-メチルーチェノ[2, 3-d]ピリミジン(35mg), 5, 6-ジメチル-[2, 2]

ビピリジニルー3ーオール(38mg)、4ージメチルアミノピリジン(69mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(185mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を46mg、収率70%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 56(d, J=1. 2Hz, 3H), 2. 63(s, 3H), 7. 02(d, J=0. 7Hz, 1H), 7. 11(dd, J=6. 1, 6. 3Hz, 1H), 7. 46(s, 1H), 7. 66(dd, J=7. 6, 7. 8Hz, 1H), 7. 89(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 34(d, J=4. 1Hz, 1H), 8. 44(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):371(M+Na)<sup>+</sup>

[0230] <u>実施例35: 3-(5、6-ジメチル-チェノ「2、3-d</u>]ピリミジン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジン(化合物35)

2-アミノー4、5-ジメチルーチオフェンー3-カルボン酸 エチルエステル(1.00g)をホルムアミド(5.0ml)に懸濁し、180℃にて15時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応液をろ過して得られた残渣を、酢酸エチル、ジエチルエーテルで洗浄することにより5、6-ジメチルー1H-チエノ[2、3-d]ピリミジンー4-オンを689mg、収率71%で得た。

5、6ージメチルー1Hーチエノ[2、3ーd]ピリミジンー4ーオン(200mg)を塩化チオニル(2.5ml)に懸濁し、これにN、Nージメチルホルムアミド(2滴)を加え110℃にて3時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液を弱塩基性とした。これにクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー5、6ージメチルーチエノ[2、3ーd]ピリミジンを205mg、収率93%で得た。

[0231] 4-クロロ-5、6-ジメチルーチエノ[2、3-d]ピリミジン(40mg)、5、6-ジメチルー[2 、2']ビピリジニルー3-オール(20mg)、4-ジメチルアミノピリジン(37mg)を1、2-ジ クロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応 液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を20mg、収率55%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 43(s, 3H), 2. 48(s, 3H), 2. 61(s, 3H), 7. 09(m, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 64(ddd, J=7. 6, 7. 6, 2. 0Hz, 1H), 7. 83(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 35(m, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):385(M+Na)<sup>+</sup>

[0232] <u>実施例37: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2、2']ビ</u>ピリジン(化合物37)

2ーブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58 M nーブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に5ーエチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5ーエチルーフランー2ーイル)ーピリジン-2ーイルーメタノールを214mg、収率37%で得た。

(5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-2-イルーメタノール(214mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.37g)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-2-イルーメタノンを161mg、収率76%で得た。

(5-エチルーフランー2-イル)ーピリジンー2-イルーメタノン(160mg)をメタノール(3 ml)に溶解し、28%アンモニア水(3ml)を加え、封管中160℃にて一晩撹拌した。 減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチルー[2、2']ビピリジニルー3-オールを104mg、収率65%で得た。

[0233] 4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(167mg)、6-エチルー[2、2']ビピリジニルー3-

オール(50mg)、4ージメチルアミノピリジン(30.5mg)をジメチルスルホキシド(5ml) に溶解し、炭酸セシウム(81.5mg)を加え130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を10mg、収率10%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 41(t, J=7. 6Hz, 3H), 3. 00(q, J=7. 6 Hz, 2H), 4. 02(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 6. 37(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 13(dd d, J=1. 0, 4. 6, 7. 6Hz, 1H), 7. 33(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 37(s, 1H), 7. 54(s, 1H), 7. 55(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 62(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1 H), 7. 82(ddd, J=1. 0, 1. 0, 8. 0Hz, 1H), 8. 40(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 48(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+Na)+

[0234] <u>実施例38: 4-(5、6、5'-トリメチル-「2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物38)</u>

2ーブロモー5ーピコリン(1.5g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(40ml) に溶解し、-78℃で1.6M nーブチルリチウム/ヘキサン溶液(5.6ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌した。反応液に無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4、5ージメチルフルフラール(1g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5ージメチルフランー2ーイル)ー(5ーメチルーピリジンー2ーイル)ーメタノールを855mg、収率44%で得た。

[0235] (4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メチルーピリジン-2-イル)-メタノール(850 mg)をクロロホルム(40ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.4g)を加え室温で一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラ

ンー2ーイル)ー(5ーメチルーピリジンー2ーイル)ーメタノンを788mg、収率93%で得た。 (4、5ージメチルフランー2ーイル)ー(5ーメチルーピリジンー2ーイル)ーメタノン(780mg)、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(7ml)を封管中に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6、5'ートリメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオールを529mg、収率68%で得た。

[0236] 5、6、5'ートリメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(20mg)、4ークロロキナゾリン(31mg)、炭酸セシウム(91mg)にジメチルスルホキシド(1ml)を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を13mg、収率41%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 19(s, 3H), 2. 40(s, 3H), 2. 63(s, 3H), 7. 42(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 46(s, 1H), 7. 64(dd, J=7. 6, 7. 6Hz, 1H), 7. 84(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 90(dd, J=8. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 97(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 02(s, 1H), 8. 37(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 63(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):365(M+Na)<sup>+</sup>

[0237] <u>実施例39: 6-メトキシ-4-(5、6、5'-トリメチル-「2、2']ビピリジン-3-イルオキシ</u>)-キナゾリン(化合物39)

4-クロロー6-メトキシーキナゾリン(40mg)、5、6、5'ートリメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(44mg)、4ージメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(201mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を49mg、収率63%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 22(s, 3H), 2. 41(s, 3H), 2. 63(s, 3H), 3. 98(s, 3H), 7. 45(s, 1H), 7. 47(s, 1H), 7. 53(dd, J=2. 9, 9. 3Hz, 1

H), 7. 64(d, J=2. 7Hz, 1H), 7. 84(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 88(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 11(s, 1H), 8. 51(s, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):395(M+Na)+

[0238] <u>実施例41: 6、7ージメトキシー4ー(5、6、6'ートリメチルー[2、2']ビピリジンー3ーイル</u> オキシ)ーキナゾリン(化合物41)

2-ブロモー6-ピコリン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(5.6ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌した。テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4、5-ジメチルフルフラール(1g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)ー(6-メチルーピリジン2-イル)ーメタノールを1.4g、収率74%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(6-メチルーピリジン-2-イル)-メタノール(1.4g)をクロロホルム(30ml)に溶解し、二酸化マンガン(5.7g)を加え室温で一晩撹拌した後、更に二酸化マンガン(1.8g)を加え一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(6-メチルーピリジン-2-イル)-メタノンを815mg、収率58%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(6-メチルーピリジン-2-イル)-メタノン(810mg)、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(7ml)を封管中に入れ、160℃で一晩 撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサンー 酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6、6'ートリメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オールを753mg、収率93%で得た。

[0239] 5、6、6'-トリメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(40mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキナゾリン(126mg)、炭酸セシウム(183mg)にジメチルスルホキシド(2ml)を加え、130℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒

を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を22mg、収率29%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 90(s, 3H), 2. 40(s, 3H), 2. 62(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 87(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 29(s, 1H), 7. 47(s, 1H), 7. 51(dd, J=7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 58(s, 1H), 7. 79(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 45(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):425(M+Na)+

[0240] <u>実施例43: 5、6ージメチルー3ー(キノリンー4ーイルオキシ)ー[2、3']ビピリジン(化合物43)</u>

2、3-ジメチルフラン(5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(75ml)に溶解し、0℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(35.7ml)を滴下して、還流下2.5時間撹拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(20ml)に溶解した3ーシアノピリジン(6.0g)を滴下し、室温で3時間撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、2M塩酸でpH5にしてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(3-ピリジル)-メタノンを1.9g、収率18%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(3-ピリジル)-メタノン(1.8g)、メタノール(30ml)、28%アンモニア水溶液(30ml)を封管に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6-ジメチル-[2、3']-ビピリジニルー3-オールを1.1g、収率63%で得た。

[0241] 5、6-ジメチルー[2、3']ービピリジニルー3-オール(50mg)、4ークロロキノリン(123 mg)、4ージメチルアミノピリジン(92mg)に1、2-ジクロロベンゼン、(2.5ml)を加え、130℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を71mg、収率86%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 34(s, 3H), 2. 61(s, 3H), 6. 42(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 19(dd, J=8. 1, 4. 9Hz, 1H), 7. 30(s, 1H), 7. 57(ddd, J= 8. 0, 6. 8, 1. 2Hz, 1H), 7. 74(ddd, J=8. 6, 6. 8, 1. 8Hz, 1H), 8. 05(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 16(ddd, 8. 1, 2. 0, 2. 0Hz, 1H), 8. 32(dd, J=8. 5, 1. 0Hz, 1H), 8. 45(dd, J=4. 9, 1. 7Hz, 1H), 8. 60(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 1 2(d, J=1. 7Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):328(M+1)+

[0242] <u>実施例44: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6、2'-トリメチルー</u>[2、3']ビピリジン(化合物44)

3ーブロモー2ーメチルピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、−78 ℃にて1.58M nーブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に4、5ージメチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4、5ージメチルーフランー2ーイル)ー(2ーメチルーピリジンー3ーイル)ーメタノールを251mg、収率40%で得た。

(4、5-ジメチルーフラン-2ーイル)ー(2-メチルーピリジン-3ーイル)ーメタノール(251 mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.51g)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4、5-ジメチルーフラン-2ーイル)ー(2-メチルーピリジン-3ーイル)ーメタノンを203mg、収率81%で得た。(4、5-ジメチルーフランー2ーイル)ー(2-メチルーピリジン-3ーイル)ーメタノン(203mg)をメタノール(2ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加え、封管中160℃にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、5、6、2'ートリメトキシー[2、3']ビピリジニルー3ーオールを12mg、収率6%で得た。

[0243] 4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(38mg)、5、6、2'-トリメトキシー[2、3']ビピリジ

ニルー3ーオール(12mg)、4ージメチルアミノピリジン(21mg)を1、2ージクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて5時間、更に140℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率57%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 56(s, 3H), 2. 62(s, 3H), 3. 99(s, 3H), 4. 02(s, 3H), 6. 36(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 00(dd, J=4. 9, 7. 3Hz, 1H), 7. 30(s, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 42(s, 1H), 7. 55(dd, J=1, 7, 7, 6Hz, 1H), 8. 36(dd, J=1, 7, 4. 9Hz, 1H), 8. 42(d, J=5. 4Hz, 1H))

質量分析値(ESI-MS, m/z):402(M+1)+

[0244] <u>実施例45: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5'-メトキシ-5、6-ジメチル-[2、3']ビピリジン(化合物45)</u>

5ーブロモー3ーメトキシピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78 ℃にて1.58M nーブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に4、5ージメチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4、5ージメチルーフランー2ーイル)ー(5ーメトキシーピリジンー3ーイル)ーメタノールを216mg、収率35%で得た。

(4、5-ジメチルーフランー2ーイル)ー(5-メトキシーピリジンー3ーイル)ーメタノール(21 5mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.20g)を加え室温にて一晩 撹拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4、5-ジメチルーフランー2ーイル)ー(5-メトキシーピリジンー3ーイル)ーメタノンを148mg、収率69%で得た。 (4、5-ジメチルーフランー2ーイル)ー(5-メトキシーピリジンー3ーイル)ーメタノン(148

mg)をメタノール(1.5ml)に溶解し、28%アンモニア水(1.5ml)を加え、封管中18 0℃にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系 の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2'ーメトキシー5、6ージメチルー[2、3']ビピリジニルー3ーオールを32mg、収率22%で得た。

[0245] 4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(92mg)、2'-メトキシ-5、6-ジメチルー[2、3'] ビピリジニルー3-オール(31.5mg)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、140℃にて4.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を48mg、収率83%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 38(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 3. 75(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 37(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 33(s, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 51(s, 1H), 7. 20(m, 1H), 8. 20(d, J=2. 7Hz, 1H), 8. 43(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 74(d, J=1. 7Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M+1) $^{+}$ 

[0246] <u>実施例46: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2、3']ビ</u> ピリジン(化合物46)

3ーブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58 M nーブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に5ーエチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5ーエチルーフランー2ーイル)ーピリジン-3ーイルーメタノールを209mg、収率33%で得た。

(5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-3-イルーメタノール(209mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.34g)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系の薄

層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルーフラン-2-イル)-ピリジン-3 -イルーメタノンを167mg、収率81%で得た。

[0247] (5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-3-イルーメタノン(160mg)をメタノール(2ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加え、封管中160℃にて2日間撹拌した。 減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチルー[2、3']ビピリジニルー3-オールを72mg、収率45%で得た。

6-エチルー[2、3']ビピリジニルー3ーオール(20mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキノリン(67mg)、4ージメチルアミノーピリジン(37mg)を1、2ージクロロベンゼン(1ml)に溶解し130℃で一晩撹拌した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を16.3mg、収率42%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 42(t, J=7. 6Hz, 3H), 2. 97(q, J=7. 6 Hz, 2H), 4. 03(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 38(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 22–7. 28(m, 1H), 7. 29(s, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 42–7. 51(m, 2H), 8. 18–8. 23(m, 1H), 8. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 52(dd, J=4. 9, 1. 7Hz, 1H), 9. 18(d, J=1. 7Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):388(M+1)+

[0248] <u>実施例48: 4-(5、6-ジメチル-[2、3']ビピリジニル-3-イルオキシ)-6、7-ジメト</u> キシーキナゾリン(化合物48)

5、6ージメチルー[2、3']ービピリジニルー3ーオール(50mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキナゾリン(169mg)、4ージメチルアミノピリジン(92mg)に1、2ージクロロベンゼン、(2.5ml)を加え、130℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を81mg、収率84%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 62(s, 3H), 4. 04(s, 3H)

, 4. 05(s, 3H), 7. 23(ddd, J=8. 0, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 29(s, 1H), 7. 4 5(s, 1H), 7. 47(s, 1H), 8. 09(ddd, J=7. 8, 2. 2, 2. 2Hz, 1H), 8. 47(dd , J=4. 9, 1. 7Hz, 1H), 8. 55(s, 1H), 9. 04(dd, J=2. 2, 0. 8Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):411(M+Na)+

[0249] <u>実施例49: 4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-</u> キノリン(化合物49)

2、3-ジメチルフラン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(20ml)に溶解し、0℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(10.9ml)を滴下して、還流下2.5時間撹拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(8ml)に溶解した2-シアノピリミジン(1.8g)を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを226mg、収率7%で得た。

[0250] (4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(220mg)、メタノール(2ml)、28%アンモニア水溶液(2ml)を封管に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オールを129mg、収率59%で得た。

5、6ージメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーオール(30mg)、4ークロロキノリン(73mg)、炭酸セシウム(146mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を21mg、収率44%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 42(s, 3H), 2. 69(s, 3H), 6. 50(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 08(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 55(ddd, J=8. 1, 6 . 8, 1. 3Hz, 1H), 7. 73(ddd, J=8. 3, 6. 8, 1. 3Hz, 1H), 8. 05(d, J=8. 3

Hz, 1H), 8. 34(dd, J=8. 5, 1. 0Hz, 1H), 8. 59(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 62 (d, J=4. 9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):329(M+1)+

[0251] <u>実施例50: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6、7-</u>ジメトキシ-キノリン(化合物50)

無水テトラヒドロフラン (100ml) にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウム ジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液 (26.2ml)、水素化トリーnーブチルスズ (14.1ml) を順に加え、0℃で15分撹拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン (20ml) に溶解した2-クロロピリミジン (5.0g) を滴下して、室温までゆっくり昇温して一晩撹拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン一酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリーnーブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

[0252] 2-トリーn-ブチルスタニルピリミジン(5.0g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム/へキサン溶液(8.6ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌し、テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4、5-ジメチルフルフラール(1.85g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルーメタノールを888mg、収率32%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルーメタノール(880mg)をクロロホルム(15ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.8g)を加え室温で一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

[0253] 上記の残渣、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(8ml)を封管中に入れ、1

60℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣 をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オールを305mg、収率35%で得た。

6-エチルー2-ピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーオール(30mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキノリン(101mg)、炭酸セシウム(147mg)、4ージメチルアミノピリジン(55mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で一晩撹拌した後、6ーエチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーオール(30mg)を加え、更に一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製し、得られた混合物を酢酸エチルに溶解して1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で順に洗浄し、表題の化合物を20mg、収率18%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  1. 40(t, J=7. 8Hz, 3H), 3. 04(q, J=7. 8Hz, 2H), 4. 02(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 6. 44(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 12(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 42(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 53(s, 1H), 7. 60(d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 41(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 66(d, J=4. 9Hz, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z): 389(M+1)  $^{+}$ 

[0254] <u>実施例51: 4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6</u> 、7-ジメトキシーキナゾリン(化合物51)

5、6ージメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーオール(30mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキナブリン(73mg)、炭酸セシウム(146mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を35mg、収率61%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 44(s, 3H), 2. 69(s, 3H), 4. 01(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 7. 07(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 30(s, 1H), 7. 49(s, 1H), 7. 55(s, 1H), 8. 49(s, 1H), 8. 58(d, J=4. 9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):412(M+Na)+

[0255] <u>実施例52: 2-フェニル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1、8]ナフチリジン(化合物52)</u>

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(5.00g)、2-クロロ-1-フェニルーエタノン (7.27g)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(45.0ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン 層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オールを5.8g、収率64%で得た。 2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(10mg)、4-クロロキノリン(22mg)、4ージメチルアミノピリジン(17mg)を1、2-ジクロロベンゼン(0.5ml)に溶解し120℃で一晩撹拌した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 54(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 32–7. 34(m, 3H), 7. 53(dd, J=8. 3, 4. 4Hz, 1H), 7. 59–7. 66(m, 1H), 7. 79(ddd, J=8. 3, 6. 8, 1. 2Hz, 1H), 7. 96(s, 1H), 8. 11(d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 13–8. 20(m, 3H), 8. 36(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 65(d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 18(dd, J=4. 1, 1. 9Hz, 1H)

クロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合

質量分析値(ESI-MS, m/z):372(M+Na)+

物を8.3mg、収率53%で得た。

[0256] <u>実施例53: 3-(6-フルオローキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフチ</u> リジン(化合物53)

2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(61mg)、4-クロロ-6-フルオロキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(101mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を

メタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を99mg、収率97%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  6. 53(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 32-7. 36(m, 3H), 7. 55-7. 62(m, 2H), 8. 00(dd, J=2. 7, 9. 0Hz, 1H), 8. 02(s, 1H), 8. 09(m, 2H), 8. 20-8. 22(m, 2H), 8. 59(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 21(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):390(M+Na)+

[0257] <u>実施例54: 2-フェニル-3-(6-トリフルオロメチル-キノリン-4-イルオキシ)-[1、</u> 8]ナフチリジン(化合物54)

2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(48mg)、4-クロロー6ートリフルオロメチルキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて4.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を88mg、収率96%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 52(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 30-7. 34(m, 3H), 7. 58(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 97(dd, J=2. 2, 9. 0Hz, 1H), 8. 06-8. 09(m, 2H), 8. 08(s, 1H), 8. 24(m, 2H), 8. 69(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 74(s, 1H), 9. 22(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):440(M+Na)<sup>+</sup>

[0258] <u>実施例55: 3-(6-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフチリジン(化合物55)</u>

2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(72mg)、4-クロロー6-メトキシキノリン(72mg)、4-ジメチルアミノピリジン(90mg)を1、2-ジクロロベンゼン(4ml)に懸濁し、150℃にて4時間撹拌した。更に4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(72mg)を加え150℃にて5時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の

化合物を105mg、収率85%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 94(s, 3H), 6. 59(d, J=5. 2Hz, 1H), 7 . 36-7. 39(m, 3H), 7. 43(dd, J=2. 9, 9. 3Hz, 1H), 7. 51-7. 54(m, 2H) , 7. 93(s, 1H), 8. 02(d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 14-8. 18(m, 3H), 8. 54(d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 17(dd, J=1. 9, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):402(M+Na)+

[0259] <u>実施例56: 3-(7-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフチリ</u>ジン(化合物56)

2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(84mg)、4-クロロ-7-メトキシキノリン(84mg)、4-ジメチルアミノピリジン(158mg)を1、2-ジクロロベンゼン(4ml)に懸濁し、140℃にて7時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を105mg、収率73%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 97(s, 3H), 6. 42(d, J=5. 1Hz, 1H), 7 . 24(d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 34–7. 37(m, 3H), 7. 42(d, J=2. 4Hz, 1H), 7 . 52(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 93(s, 1H), 8. 12–8. 17(m, 3H), 8. 22(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 57(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 17(dd, J=1. 9, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):402(M+Na)+

[0260] <u>実施例57: 3-(5、6-ジクロローキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフ</u> <u>チリジン(化合物57)</u>

3、4-ジクロロアニリン(1.65g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.95g)をジフェニルエーテル(20ml)に溶解し、70℃にて30分間撹拌した。反応液にビフェニル(5.2g)を加え、更に220℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸

水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4、5、6ートリクロロキノリンを176mg、収率7%(3ステップ)で、4、6、7ートリクロロキノリンを113mg、収率5%(3ステップ)で得た。

[0261] 4、5、6ートリクロロキノリン(50mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(48mg)、4ージメチルアミノピリジン(79mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を69mg、収率75%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  6. 62(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 34-7. 41(m, 3H), 7. 53(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 83(s, 1H), 7. 83(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 02(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 15(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 22(m, 2H), 8. 61(d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 17(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):440(M+Na) $^{+}$ 

[0262] <u>実施例58: 3-(6、7-ジクロローキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-「1、8]ナフ</u> チリジン(化合物58)

4、6、7ートリクロロキノリン(50mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(48mg)、4ージメチルアミノピリジン(79mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を86mg、収率94%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  6. 45(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 33-7. 37(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 07(m, 2H), 8. 22

(dd, J=2. 0, 8. 2Hz, 1H), 8. 25(s, 1H), 8. 49(s, 1H), 8. 58(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 21(dd, J=2. 2, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):440(M+Na)<sup>+</sup>

[0263] <u>実施例59: 3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフチリジン(化合物59)</u>

4-フルオロ-3-メトキシアニリン(1.0g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.62g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(6.1g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー6ーフルオロー7ーメトキシーキノリンを550mg、収率37%(3ステップ)で得た。

[0264] 4-クロロー6-フルオロー7-メトキシーキノリン(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(53mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を78mg、収率82%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 07(s, 3H), 6. 44(d, J=5. 6Hz, 1H), 7 . 33-7. 36(m, 3H), 7. 56(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 66(m, 1H), 7. 98 (d, J=11. 2Hz, 1H), 8. 01(s, 1H), 8. 07(m, 2H), 8. 20(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 51(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 20(dd, J=2. 2, 4. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):420(M+Na)<sup>+</sup>

[0265] <u>実施例60: 3-(7-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフチリジン(化合物60)</u>

3-フルオロ-4-メトキシアニリン(1.41g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.00g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(5.8g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(8ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロローフールオロー6ーメトキシーキノリンを1.10g、収率52%(3ステップ)で得た。

[0266] 4ークロロー7ーフルオロー6ーメトキシーキノリン(50mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(53mg)、4ージメチルアミノピリジン(87mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて8時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を48mg、収率50%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  4. 06(s, 3H), 6. 56(d, J=5. 4Hz, 1H), 7 . 35-7. 37(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 65(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 89(d, J=11. 0Hz, 1H), 8. 02(s, 1H), 8. 09(m, 2H), 8. 20(dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 52(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 20(dd, J=2. 0, 4. 1Hz , 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):420(M+Na)+

[0267] <u>実施例61: 3-(7-クロロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]ナフチリジン(化合物61)</u>

3-クロロ-4-メトキシアニリン(1.52g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.03g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(6.8g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん (1ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7ージクロロー6ーメトキシーキノリンを225mg、収率10%(3ステップ)で得た。

[0268] 4、7-ジクロロー6-メトキシーキノリン(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3
-オール(49mg)、4-ジメチルアミノピリジン(80mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5 ml)に懸濁し、130℃にて8時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率27%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 07(s, 3H), 6. 57(d, J=5. 4Hz, 1H), 7 . 32-7. 38(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 62(s, 1H), 8. 04(s, 1H), 8. 08(m, 2H), 8. 21(dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 29(m, 1H), 8. 51(m, 1H), 9. 21(dd, J=1. 7, 4. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):436(M+Na)+

[0269] <u>実施例62: 3-(6-メトキシ-7-メチル-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、</u> 8]ナフチリジン(化合物62)

2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン(2.03g)をN、N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(5ml)、20%水酸化パラジウム(1.08g)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.00g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(5.9g)をジフェニルエーテル(15ml)に懸濁し、220℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をそのまま酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーメトキシー7ーメチルー1Hーキノリンー4ーオンを352mg、収率23%(3ステップ)で得た。

[0270] 6-メトキシー7-メチルー1H-キノリンー4-オン(352mg)をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロー6-メトキシー7-メチルーキノリンを234mg、収率61%で得た。

4-クロロー6-メトキシー7-メチルーキノリン(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(54mg)、4-ジメチルアミノピリジン(88mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて7.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水

、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71mg、収率75%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 45(s, 3H), 3. 96(s, 3H), 6. 57(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 35-7. 39(m, 3H), 7. 44(s, 1H), 7. 53(dd, J=4. 1, 8. 1H z, 1H), 7. 94(s, 1H), 7. 94(s, 1H), 8. 15-8. 17(m, 3H), 8. 50(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 17(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):416(M+Na)  $^{+}$ 

[0271] <u>実施例63: 7ーメトキシー4ー(2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ーキノ</u> リンー6ーカルボン酸 メチルエステル(化合物63)

4-クロロー7-メトキシーキノリンー6-カルボン酸 メチルエステル(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3-オール(44mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて4.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率80%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  4. 00(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 35(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 32-7. 35(m, 3H), 7. 52(s, 1H), 7. 56(dd, J=4. 1, 8. 1H z, 1H), 8. 02(s, 1H), 8. 10(m, 2H), 8. 21(dd, J=2. 0, 8. 1Hz, 1H), 8. 57(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 80(s, 1H), 9. 20(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):460(M+Na) $^{+}$ 

[0272] <u>実施例65: 7ーメトキシー4ー(2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ーキノ</u> <u>リンー6ーカルボン酸 ベンジルアミド(化合物65)</u>

7-メトキシー4-(2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3-イルオキシ)ーキノリンー6ーカルボン酸メチルエステル(化合物63)(206mg)をエタノール/水(4ml/0.4ml)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(99mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を希塩酸で中性にした後減圧下溶媒を留去して得られた残渣(334mg)を精製すること

なく次の反応に用いた。

得られた残渣の一部(271mg)、ベンジルアミン(62 µ 1)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(370mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(216mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール/クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を187mg、収率96%(2ステップ)で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 08(s, 3H), 4. 78(d, J=5. 6Hz, 2H), 6 . 29(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 33-7. 44(m, 8H), 7. 53(s, 1H), 7. 55(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 13(m, 2H), 8. 21(dd, J=2. 0, 8. 3 Hz, 1H), 8. 25(dd, J=5. 4, 5. 6Hz, 1H), 8. 53(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 19 (dd, J=2. 2, 4. 4Hz, 1H), 9. 37(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):535(M+Na)<sup>+</sup>

[0273] <u>実施例66: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-「1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノ</u> リン-6-カルボン酸 アミド(化合物66)

7-メトキシー4-(2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3-イルオキシ)ーキノリンー6-カルボン酸メチルエステル(化合物63)(46mg)をメタノール(2ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加えて40℃にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を36mg、収率77%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  4. 14(s, 3H), 5. 97(brs, 1H), 6. 30(d, J = 5. 4Hz, 1H), 7. 28-7. 33(m, 3H), 7. 56(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 60(s, 1H), 7. 81(brs, 1H), 8. 05(s, 1H), 8. 11(m, 2H), 8. 22(dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 54(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 20(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H), 9. 36(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):445(M+Na)+

[0274] 実施例68: 6-クロロー4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)ーキナ

#### ゾリン(化合物68)

4、6-ジクロローキナゾリン(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3-オール(56mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を83mg、収率87%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 30-7. 34(m, 3H), 7. 56(dd, J=4. 4, 8 . 3Hz, 1H), 7. 86(dd, J=2. 2, 8. 8Hz, 1H), 7. 94(d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 98(m, 2H), 8. 22(s, 1H), 8. 27(dd, J=2. 0, 8. 1Hz, 1H), 8. 33(d, J=2 . 2Hz, 1H), 8. 60(s, 1H), 9. 19(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):407(M+Na)<sup>+</sup>

[0275] <u>実施例69: 6-ブロモー4-(2-フェニルー「1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キナ</u> <u>ゾリン(化合物69)</u>

6-ブロモー4-クロローキナゾリン(100mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(91mg)、4-ジメチルアミノピリジン(151mg)を1、2-ジクロロベンゼン(2ml)に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を165mg、収率94%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  7. 30-7. 36(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 4, 8 . 3Hz, 1H), 7. 86(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 96-8. 01(m, 3H), 8. 23(s, 1H), 8. 28(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 51(d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 62(s, 1H), 9. 20(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):451(M+Na)+

[0276] 実施例70: 6-メトキシー4-(2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キ

#### ナゾリン(化合物70)

4-クロロー6-メトキシーキナゾリン(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(57mg)、4-ジメチルアミノピリジン(94mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を92mg、収率93%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  3. 97(s, 3H), 7. 30-7. 34(m, 3H), 7. 52 (d, J=2. 7Hz, 1H), 7. 55-7. 58(m, 2H), 7. 93(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 01 (m, 2H), 8. 28(dd, J=2. 0, 6. 1Hz, 1H), 8. 32(s, 1H), 8. 56(s, 1H), 9. 19(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):403(M+Na)+

[0277] <u>実施例71: 2-フェニル-3-(チェノ「3、2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-「1、8]ナ</u>フチリジン(化合物71)

7-クロローチエノ[3、2-b]ピリジン(29mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(38mg)、4-ジメチルアミノピリジン(63mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて16時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率41%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  6. 56(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 36-7. 38(m, 3H), 7. 56(dd, J=4. 4, 8. 2Hz, 1H), 7. 70(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 85(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 11(m, 2H), 8. 20(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 46(d, J=5. 9Hz, 1H), 9. 20(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z): 378(M+Na) $^{+}$ 

[0278] 実施例72: 2-フェニルー3-(2-フェニルーチエノ[3、2-b]ピリジン-7-イルオキシ

#### )-[1、8]ナフチリジン(化合物72)

7-クロロー2-フェニルーチエノ[3、2-b]ピリジン(50mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3-オール(45mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて18時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を46mg、収率53%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  6. 54(dd, J=0. 5, 5. 6Hz, 1H), 7. 36-7. 50(m, 6H), 7. 55(ddd, J=1. 0, 4. 2, 8. 1Hz, 1H), 7. 75(d, J=7. 3Hz, 2 H), 7. 83(s, 1H), 8. 01(s, 1H), 8. 15(m, 2H), 8. 19(dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 43(d, J=5. 6Hz, 1H), 9. 19(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):454(M+Na)+

### [0279] <u>実施例73: 4-(2-フェニル-「1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-「1、5]ナフチリ</u>ジン(化合物73)

4-クロロー[1、5]ナフチリジン(15mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(40mg)、4-ジメチルアミノピリジン(33mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を11mg、収率35%で得た

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 64(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 26(m, 3H), 7 . 52(dd, J=8. 0, 4. 4Hz, 1H), 7. 72(dd, J=8. 8, 4. 0Hz, 1H), 8. 00(s, 1 H), 8. 17(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H), 8. 24(m, 2H), 8. 39(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 63(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 04(dd, J=4. 0, 2. 4Hz, 1H), 9. 1 6(dd, J=4. 0, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):373(M+Na)+

# [0280] <u>実施例74: 4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-[1、6]ナフチリジン(化合物74)</u>

4ークロロー[1、6]ナフチリジン(25mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(34mg)、4ージメチルアミノピリジン(56mg)を1、2ージクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を53mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 48(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 31–7. 34(m, 3H), 7. 59(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 91(dd, J=0. 7, 5. 9Hz, 1H), 8. 09(m, 2H), 8. 12(s, 1H), 8. 25(dd, J=2. 0, 8. 1Hz, 1H), 8. 74(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 84(d, J=6. 1Hz, 1H), 9. 23(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H), 9. 86(d, J=0. 7Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):373(M+Na)+

### [0281] <u>実施例75: 2-フェニル-3-(チェノ「3、2-d</u>]ピリミジン-4-イルオキシ)-「1、8]ナ フチリジン(化合物75)

4-クロローチエノ[3、2-d]ピリミジン(35mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3
ーオール(46mg)、4ージメチルアミノピリジン(75mg)を1、2ージクロロベンゼン(1ml)
に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム
水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を
メタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化
合物を65mg、収率86%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  7. 29-7. 36(m, 3H), 7. 55(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 57(dd, J=4. 4, 8. 1Hz, 1H), 7. 99(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 04(m, 2H), 8. 26(s, 1H), 8. 28(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 58(s, 1H), 9. 19(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):379(M+Na)+

[0282] <u>実施例76: 2-フェニル-3-(チェノ[2、3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[1、8]ナ</u>フチリジン(化合物76)

4ークロローチエノ[2、3ーd]ピリミジン(40mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3 ーオール(52mg)、4ージメチルアミノピリジン(86mg)を1、2ージクロロベンゼン(1ml) に懸濁し、130℃にて2.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を79mg、収率96%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  7. 31-7. 34(m, 3H), 7. 53-7. 57(m, 3H), 8. 02(m, 2H), 8. 23(s, 1H), 8. 27(dd, J=2. 0, 8. 1Hz, 1H), 8. 49(s, 1H), 9. 18(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):379(M+Na)+

[0283] <u>実施例77: 3-(5-メチル-チェノ「2、3-d</u>]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル -「1、8]ナフチリジン(化合物77)

4ークロロー5ーメチルーチエノ[2、3ーd]ピリミジン(32mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(39mg)、4ージメチルアミノピリジン(64mg)を1、2ージクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を62mg、収率99%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 61(d, J=1. 2Hz, 3H), 7. 09(d, J=1. 5 Hz, 1H), 7. 31-7. 35(m, 3H), 7. 54(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 92(m, 2H), 8. 15(s, 1H), 8. 25(dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 42(s, 1H), 9. 17(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):371(M+1)+

[0284] <u>実施例78: 3-(5、6-ジメチル-チェノ[2、3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]</u>ナフチリジン(化合物78)

4-クロロ-5、6-ジメチルーチエノ[2、3-d]ピリミジン(15mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(25mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1、2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を32mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 47(s, 3H), 2. 49(s, 3H), 7. 32(m, 3H), 7. 51(dd, J=8. 0, 4. 4Hz, 1H), 7. 92(m, 2H), 8. 11(s, 1H), 8. 22(dd, J=8. 0, 1. 6Hz, 1H), 8. 35(s, 1H), 9. 14(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):407(M+Na) $^{+}$ 

[0285] <u>実施例81: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-(3-メトキシ-フェニル)-[1、8]ナフチリジン(化合物81)</u>

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモー1-(3-メトキシーフェニル)-エタノン(188mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(3-メトキシーフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オールを29mg、収率14%で得た。

2-(3-メトキシーフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オール(29mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(64mg)、4-ジメチルアミノピリジン(42mg)を1、2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、

収率46%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  3. 72(s, 3H), 4. 00(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 6. 47(d, J=5. 2Hz, 1H), 6. 99(m, 1H), 7. 23(m, 1H), 7. 42(s, 1H), 7. 49(m, 2H), 7. 70(m, 2H), 7. 93(s, 1H), 8. 14(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H), 8. 47(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 15(dd, J=4. 0, 2. 0Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):462(M+Na) $^{+}$ 

[0286] <u>実施例82: 2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1、8]ナフチ</u> リジン(化合物82)

2-アミノーピリジンー3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモー1-(4-ブロモーフェニル)ーエタノン(228mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-ブロモーフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オールを28mg、収率11%で得た。

2-(4-ブロモーフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オール(13mg)、4-クロロキノリン(21mg)、4-ジメチルアミノピリジン(16mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて3.0時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を11mg、収率60%で得た

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 54(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 48(m, 2H), 7 . 55(dd, J=8. 0, 4. 0Hz, 1H), 7. 74(dd, J=6. 8, 6. 8Hz, 1H), 7. 82(dd, J=6. 8, 6. 8Hz, 1H), 7. 95(s, 1H), 8. 06(m, 2H), 8. 15(m, 2H), 8. 32(dd, J=8, 4, 8. 0Hz, 1H), 8. 67(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 17(dd, J=4. 4, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):450(M+Na)+

[0287] <u>実施例83: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-(4-フルオロ-フェニル)-[1、8]ナフチリジン(化合物83)</u>

2-アミノーピリジンー3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモー1-(4-フルオローフェニル)ーエタノン(178mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-フルオローフェニル)ー[1、8]ナフチリジンー3-オールを11mg、収率6%で得た。

2-(4-フルオローフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オール(14mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(39mg)、4-ジメチルアミノピリジン(21mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて9時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を14mg、収率57%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 01(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 50(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 04(m, 2H), 7. 46(s, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 53(dd, J=8. 0 , 4. 4Hz, 1H), 7. 92(s, 1H), 8. 18(m, 3H), 8. 49(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 16(dd, J=4. 0, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):450(M+Na)+

[0288] <u>実施例84: 2-(4-クロロ-フェニル)-3-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ</u>)-[1、8]ナフチリジン(化合物84)

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-クロロ-1-(4-クロローフェニル)-エタノン(155mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで

精製することにより、2-(4-クロローフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オールを51mg、収率24%で得た。

2-(4-クロローフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オール(48mg)、4-クロロー6、7 ージメトキシキノリン(125mg)、4ージメチルアミノピリジン(69mg)を1、2ージクロロベ ンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水 を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムー メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を40mg 、収率47%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 99(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 48(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 33(m, 2H), 7. 43(m, 2H), 7. 51(dd, J=8. 0, 4. 0Hz, 1H ), 7. 90(s, 1H), 8. 12(m, 3H), 8. 48(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 14(dd, J=4. 0, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):466(M+Na)+

[0289] <u>実施例85: 2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキ</u>シ)-「1、8]ナフチリジン(化合物85)

2-(4-ブロモーフェニル)-[1、8]ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(24mg)、4-ジメチルアミノピリジン(13mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて5.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9mg、収率50%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 01 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 50 (d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 45 (m, 2H), 7. 49 (m, 3H), 7. 92 (s, 1H), 8. 05 (m, 2H), 8. 14 (dd, J=8. 0, 4. 0Hz, 1H), 8. 49 (d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 16 (dd, J=4 . 0, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):510(M+Na)+

### [0290] <u>実施例86: 4-[3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-[1、8]ナフチリジン</u> -2-イル]-ベンゾニトリル(化合物86)

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、4-(2-ブロモーアセチル)ーベンゾニトリル(184mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(3-ヒドロキシー[1、8]ナフチリジン-2-イル)ーベンゾニトリルを7mg、収率3%で得た。

4-(3-ヒドロキシー[1、8]ナフチリジン-2-イル)ーベンゾニトリル(7mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(19mg)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を2mg、収率16%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 98(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 47(d, J=5 . 6Hz, 1H), 7. 14(s, 1H), 7. 55(dd, J=8. 0, 4. 0Hz, 1H), 7. 61(m, 3H), 7. 98(s, 1H), 8. 16(m, 3H), 8. 42(d, J=5. 6Hz, 1H), 9. 16(dd, J=4. 4, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):457(M+Na)+

# [0291] <u>実施例88: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-3-イル-[1、8]ナフチリジン(化合物88)</u>

2-ピリジン-3-イル-[1、8]ナフチリジン-3-オール(17mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノー

ル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を15mg、収率48%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 99(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 53(d, J=5 . 6Hz, 1H), 7. 34(dd, J=8. 0, 4. 4Hz, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 45(s, 1H), 7. 55(dd, J=8. 0, 4. 4Hz, 1H), 7. 95(s, 1H), 8. 15(dd, J=8. 0, 1. 6Hz, 1H), 8. 49(m, 2H), 8. 60(dd, J=5. 2, 1. 6Hz, 1H), 9. 17(dd, J=4. 0, 2 . 0Hz, 1H), 9. 39(d, J=1. 6Hz, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):433(M+Na)+

### [0292] <u>実施例89: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-4-イルー[</u> 1、8]ナフチリジン(化合物89)

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモー1-ピリジン-4-イルーエタノン 臭酸塩(230mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-ピリジン-4-イルー[1、8]ナフチリジン-3-オールを3mg、収率2%で得た。

2ーピリジンー4ーイルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(11mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキノリン(33mg)、4ージメチルアミノピリジン(18mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率35%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 00(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 6. 55(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 47(s, 1H), 7. 53(s, 1H), 7. 58(dd, J=8. 0, 4. 4Hz, 1H), 7. 97(s, 1H), 8. 03(m, 2H), 8. 19(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H), 8. 52(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 66(m, 2H), 9. 21(dd, J=8. 0, 1. 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):433(M+Na)+

[0293] <u>実施例90: 2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1、8</u>]ナフチリジン(化合物90)

2-アミノーピリジンー3-カルボアルデヒド(100mg)、1-ベンゾ[b]チオフェンー3ーイルー2ークロローエタノン(173mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンゾ[b]チオフェンー3ーイルー[1、8]ナフチリジンー3ーオールを88mg、収率39%で得た。

2ーベンブ[b]チオフェンー3ーイルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(15mg)、4ークロロキノリン(26mg)、4ージメチルアミノピリジン(20mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、120℃にて7時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率59%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  6. 59(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 38(dd, J=8. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 47-7. 62(m, 3H), 7. 80(m, 2H), 7. 97(s, 1H), 8. 13(m, 2H), 8. 22(s, 1H), 8. 28(d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 62(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 86(d, J=8. 4Hz, 1H), 9. 19(dd, J=4. 4, 2. 0Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):428(M+Na)  $^{+}$ 

[0294] <u>実施例91: 2ーベンブ[b]チオフェン-3-イル-3-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-[1、8]ナフチリジン(化合物91)</u>

2ーベンゾ[b]チオフェン-3ーイルー[1、8]ナフチリジン-3ーオール(24mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキノリン(58mg)、4ージメチルアミノピリジン(32mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を29mg、収率72%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 92(s, 3H), 4. 02(s, 3H), 6. 54(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 36-7. 54(m, 5H), 7. 83(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 99(s, 1H) , 8. 15(m, 2H), 8. 45(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 80(d, J=8. 4Hz, 1H), 9. 18 (dd, J=4. 0, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):488(M+Na)+

[0295] <u>実施例92: 6、7ージメトキシー4ー(2ーピリミジンー2ーイルーキノリンー3ーイルオキシ)ー</u> キノリン(化合物92)

2-アミノベンズアルデヒド(650mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、これにクロロアセチルクロリド(728mg)を加え、室温にて一晩撹拌した。水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-クロローN-(2-ホルミルーフェニル)ーアセトアミドを1.05g、収率99%で得た。

2-クロローN-(2-ホルミルーフェニル)ーアセトアミド(960mg)を水(60ml)とメタノール(24ml)の混合溶媒に100℃にて溶解させ、これに10%水酸化カリウム水溶液(12ml)を滴下した後、1時間還流加熱した。室温に冷却後、減圧下でメタノールを除去し、1規定塩酸水溶液で中和した。析出した沈殿をろ過、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより、2、3-ジヒドロキシキノリンを450mg、収率26%で得た。

2、3-ジヒドロキシキノリン(450mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(575mg)、4-ジメチルアミノピリジン(472mg)を1、2-ジクロロベンゼン(12ml)に懸濁し、135 ℃にて5.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)ーキノリン-2-オールを344mg、収率77%で得た。

[0296] 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オール(50mg)、五酸化二リン(51mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド(69mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、140℃にて1.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(2-ブロモーキノリン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリンを5mg、収率8%で得た。

4-(2-ブロモーキノリン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリン(50mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)(28mg)、酸化銅(II)(19mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)に懸濁し、これに2-トリブチルスタナニルピリミジン(90mg)を加え、100℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を28mg、収率56%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  4. 05(s, 6H), 6. 44(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 43-7. 78(m, 8H), 7. 88(s, 1H), 8. 11(d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 52(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):411(M+1)

[0297] <u>実施例93: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、6]ナ</u> フチリジン(化合物93)

4-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモー1-フェニルーエタノン(127mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニルー[1、6]ナフチリジン-3-オールを9mg、収率5%で得た。

2-フェニルー[1、6]ナフチリジン-3-オール(17mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて7.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を17mg、収率54%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz): δ 4. 00(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 51(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 38(m, 3H), 7. 44(m, 2H), 8. 02(m, 4H), 8. 47(d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 79(d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 23(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+1)  $^{+}$ 

[0298] <u>実施例95: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-3-イル-[1、6]ナフチリジン(化合物95)</u>

2ーピリジンー3ーイルー[1、6]ナフチリジンー3ーオール(18mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキノリン(54mg)、4ージメチルアミノピリジン(30mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて5.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率21%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 01 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 53 (d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 35 (dd, J=8. 4, 5. 2Hz, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 04 (m, 2H), 8. 34 (m, 1H), 8. 50 (d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 63 (dd, J=4. 8 , 1. 6Hz, 1H), 8. 83 (d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 26 (s, 1H), 9. 30 (d, J=1. 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):433(M+Na)+

[0299] <u>実施例97: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-メチル-[1、7]ナフ</u> チリジン(化合物97) (4-ホルミルーピリジン-3-イル)ーカルバミック アシッド tert-ブチル エステル(1 00mg)を塩酸-メタノール溶液(2.0ml)に溶解し、還流下で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)に溶解した1-クロロープロパン-2-オン(42mg)を加え、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-メチルー[1、7]ナフチリジン-3-オールを22mg、収率31%で得た。

2-メチルー[1、7]ナフチリジン-3-オール(22mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(92mg)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて8.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率53%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 76(s, 3H), 4. 01(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 54(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 49(s, 1H), 7. 52(d, J=6. 0Hz, 1H), 7. 61(s, 1H), 8. 57(m, 2H), 9. 45(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):348(M+1)<sup>+</sup>

# [0300] <u>実施例98: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、7]ナ</u>フチリジン(化合物98)

(4-ホルミルーピリジンー3ーイル)ーカルバミック アシッド tertーブチル エステル(1 00mg)を塩酸ーメタノール溶液(2.0ml)に溶解し、還流下で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に溶解した2ークロロー1ーフェニルーエタノン(70mg)を加え、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2ーフェニルー[1、7]

ナフチリジン-3-オールを3mg、収率3%で得た。

2-フェニルー[1、7]ナフチリジン-3-オール(3mg)、4-クロロー6、7-ジメトキシキノリン(9mg)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて9時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を3mg、収率54%で得た。
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>、400MHz): δ 4.00(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.59(d, J=5.6Hz, 1H), 7.39(m, 4H), 7.61(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.98(m, 2H), 8.50(d, J=5.6Hz, 1H), 8.64(d, J=5.6Hz, 1H)9.62(s, 1H)
質量分析値(ESI-MS, m/z):432(M+Na)<sup>+</sup>

[0301] <u>実施例99: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-5、6、7、8-テトラヒドロ-「1、8]ナフチリ</u> ジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド(化合物99)

7-メトキシー4ー(2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーカルボン酸 ベンジルアミド(化合物65)(164mg)をN、Nージメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.4ml)、20%水酸化パラジウム(16mg)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を138mg、収率84%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 00(m, 2H), 2. 81(t, J=6. 1Hz, 2H), 3 . 50(m, 2H), 4. 04(s, 3H), 4. 76(d, J=5. 6Hz, 2H), 6. 35(d, J=5. 1Hz , 1H), 7. 07(s, 1H), 7. 15-7. 45(m, 8H), 7. 75-7. 78(m, 2H), 8. 22(m , 1H), 8. 51(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 29(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):539(M+Na) $^{+}$ 

[0302] <u>実施例100:1-[2-(1H-[1、8]ナフチリジン-4-イリデンアミノ)-ピリジン-3-イル</u>]-エタノン(化合物100)

3-アセチル-2-アミノピリジン(25mg)を無水テトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、ナトリウムメトキシド(50mg)を加え室温で撹拌し、ギ酸エチル(68mg)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液に無水N、N-ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、90℃でもう一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4.6mg、収率9%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 82(s, 3H), 7. 19(dd, J=7. 8, 4. 6Hz, 1 H), 7. 56(dd, J=8. 3, 4. 1Hz, 1H), 7. 80(s, 1H), 8. 22(dd, J=7. 8, 1. 5 Hz, 1H), 8. 37(dd, J=4. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 41(dd, J=8. 5, 2. 0Hz, 1H), 9. 16(dd, J=4. 1, 1. 9Hz, 1H), 9. 73(d, J=10. 0Hz, 1H), 12. 65–12. 73(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):287(M+Na)+

[0303] <u>実施例101:(6、7ージメトキシーキナゾリンー4ーイル)ー(2ーフェニルー「1、8]ナフチリ</u> ジンー3ーイル)ーアミン(化合物101)

2-アミノー1-フェニルーエタノン 塩酸塩(1.00g)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、これにジーtert-ブチル ジカーボネート(1.58g)、トリエチルアミン(1.30g)、4-ジメチルアミノピリジン(71mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2-オキソー2-フェニルーエチル)ーカルバミックアシッド tert-ブチルエステルを950mg、収率70%で得た。

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(150mg)、(2-オキソー2-フェニルーエチル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(289mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2-フェニル-[1、8]ナフチリジ

ン-3-イル) - カルバミックアシッド tert-ブチルエステルを251mg、収率64%で得た。

[0304] (2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-イル)ーカルバミックアシッド tert-ブチルエステル(247mg)を塩酸-メタノール溶液(10ml)に溶解し、45分間還流加熱した。反応液を10%水酸化ナトリウムで中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-イルアミンを155mg、収率91%で得た。

2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルアミン(20mg)、4ークロロー6、7ージメトキシキナゾリン(51mg)を2ープロパノール(3.0ml)に懸濁し、これに塩酸ーメタノール溶液(0.2ml)を加え、還流下一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を4mg、収率11%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  3. 78(s, 3H), 4. 01(s, 3H), 6. 55(brs, 1 H), 7. 30(s, 1H), 7. 55(m, 4H), 7. 85(m, 2H), 8. 31(dd, J=8. 4, 2. 0Hz, 1H), 8. 75(s, 1H), 9. 03(dd, J=4. 0, 2. 0Hz, 1H), 9. 68(brs, 1H), 質量分析値(ESI-MS, m/z):432(M+Na) $^{+}$ 

[0305] <u>実施例101: 3-(6、7-ジフルオローキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1、8]</u> <u>ナフチリジン(化合物101)</u>

3、4ージフルオロアニリン(1.32g)、5ーメトキシメチレンー2、2ージメチルー[1、3]ジオキサンー4、6ージオン(2.0g)を2ープロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間撹拌した。反応液をろ過し、メタノール、次いでエーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(5.8g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得ら

れた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー6、7ージフルオローキノリンを0.94g、収率46%(3ステップ)で得た。

[0306] 2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(56mg)、4-クロロー6、7-ジフルオローキノリン(50mg)、4ージメチルアミノピリジン(92mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5 ml)に懸濁し、130℃にて6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、収率25%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 49(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 32–7. 36(m, 3H), 7. 58(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 96(m, 1H), 8. 04–8. 07(m, 3H), 8. 13(m, 1H), 8. 22(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 58(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 22(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):408(M+Na)+

[0307] <u>実施例102: 2-フェニル-3-(5、6、7-トリフルオローキノリン-4-イルオキシ)-[1</u> <u>、8]ナフチリジン(化合物102)</u>

3、4、5ートリフルオロアニリン(1.20g)、5ーメトキシメチレン-2、2ージメチルー[1、3]ジオキサン-4、6ージオン(1.93g)を2ープロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間撹拌した。反応液をろ過し、メタノール、次いでエーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.3g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(5ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー5、6、7ートリフルオローキノリンを176mg、収率10%(3ステップ)で得た。

[0308] 2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(51mg)、4-クロロ-5、6、7-トリフルオローキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(84mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を6mg、収率6%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  6. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 34-7. 39(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 72(m, 1H), 8. 00(s, 1H), 8. 13-8. 15(m, 2H), 8. 21(dd, J=2. 0, 8. 1Hz, 1H), 8. 53(d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 20(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):426(M+Na)+

[0309] <u>実施例103: 3-(6-フルオローキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、2']</u> ビピリジン(化合物103)

4-クロロー6-フルオローキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3 ーオール(55mg)、4-ジメチルアミノピリジン(101mg)をジメチルスルホキシド(1.5 ml)に溶解し、炭酸セシウム(269mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を87mg、収率90%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 51(d, J=3

. 7Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 54-7. 64(m, 2H), 7. 90(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 98(dd, J=2. 7, 9. 0Hz, 1H), 8. 21(m, 1H), 8. 36(m, 1H), 8. 54(d, J=5. 4Hz, 1H)
質量分析値(ESI-MS, m/z):368(M+Na)<sup>+</sup>

[0310] <u>実施例104: 3-(7-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物104)</u>

4-クロロー7-フルオロー6-メトキシーキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(47mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を47mg、収率52%で得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3},\ 400MHz): \delta\ 2.\ 41(s,\ 3H),\ 2.\ 67(s,\ 3H),\ 4.\ 04(s,\ 3H)$   $,\ 6.\ 47(d,\ J=5.\ 6Hz,\ 1H),\ 7.\ 11(ddd,\ J=1.\ 0,\ 4.\ 9,\ 7.\ 6Hz,\ 1H),\ 7.\ 39(s,\ 1H),\ 7.\ 63(m,\ 1H),\ 7.\ 70(d,\ J=9.\ 0Hz,\ 1H),\ 7.\ 88-7.\ 90(m,\ 2H),\ 8.$   $35(m,\ 1H),\ 8.\ 45(d,\ J=5.\ 6Hz,\ 1H)$ 

質量分析値(ESI-MS, m/z):398(M+Na)+

[0311] <u>実施例105: 3-(7-クロロ-6-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-</u> [2、2']ビピリジン(化合物105)

4、7ージクロロー6ーメトキシーキノリン(50mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(44mg)、4ージメチルアミノピリジン(80mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(214mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を80mg、収率93%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{_{3}}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 4. 05(s, 3H)

, 6. 47(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 2, 5. 1, 7. 6Hz, 1H), 7. 39(s , 1H), 7. 63(m, 1H), 7. 66(s, 1H), 7. 88(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 22(m, 1 H), 8. 36(m, 1H), 8. 44(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):414(M+Na)<sup>+</sup>

[0312] <u>実施例106: 3-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリ</u> ン-7-イル]-フェノール(化合物106)

3-(7-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで煮燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO- $^{1}$ d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 35(s, 3H), 2. 54(s, 3H), 6. 49(d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 83(ddd, J=8. 0, 2. 4, 1. 0Hz, 1H), 7. 16-7. 27(m, 3 H), 7. 33(dd, J=7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 66(s, 1H), 7. 76(ddd, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 83-7. 89(m, 2H), 8. 11(d, J=1. 7Hz, 1H), 8. 20-8. 23(m, 2H), 8. 31(d, J=1. 8Hz, 1H), 8. 57(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M-1)

[0313] <u>実施例107: 4-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリ</u> <u>ン-7-イル]-フェノール(化合物107)</u>

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を

酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

[0314] <u>実施例108: 2-「4-(5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリ</u> ン-7-イル]-フェニルアミン(化合物108)

3-(7-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、2-アミノフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルであり上た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノールの薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 3. 86(bs, 2H), 6. 46(d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 81(d, J=8. 0Hz, 1H), 6. 88(dd, J=7. 6, 7. 6Hz, 1H), 7. 09–7. 15(m, 1H), 7. 17–7. 28(m, 2H), 7. 38(s, 1H), 7. 60(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 69(dd, J=8. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 8 5(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 8. 41(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 53(d, J=4. 6Hz, 1H), 8. 60(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):419(M+1)+

[0315] <u>実施例110: 3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチ</u>ルー[2、2']ビピリジン(化合物110)

4ークロロー6ーフルオロー7ーメトキシーキノリン(50mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(47mg)、4ージメチルアミノピリジン(87mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を50mg、収率55%で得た。

[0316] <u>実施例111: 3-(6、8-ジフルオローキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、</u> 2']ビピリジン(化合物111)

4-クロロー6、8-ジフルオローキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(245mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を18mg、収率20%で得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3},\ 400MHz): \delta\ 2.\ 41(s,\ 3H),\ 2.\ 68(s,\ 3H),\ 6.\ 54(d,\ J=5),\ 4Hz,\ 1H),\ 7.\ 17(m,\ 1H),\ 7.\ 28(m,\ 1H),\ 7.\ 37(s,\ 1H),\ 7.\ 68(m,\ 1H),\ 7.\ 79(ddd,\ J=1.\ 5,\ 4.\ 1,\ 9.\ 0Hz,\ 1H),\ 7.\ 91(d,\ J=7.\ 8Hz,\ 1H),\ 8.\ 48(m,\ 1H),\ 8.\ 59(d,\ J=5.\ 1Hz,\ 1H)$ 

質量分析値(ESI-MS, m/z):386(M+Na)+

[0317] <u>実施例113: 4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カ</u>ルボン酸 メチルエステル(化合物113)

3-アミノー2、5-ジクロロ安息香酸(1.74g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(3.70g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(2.66g)をN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、メタノール(5ml)を加え、室温で5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-アミノー2、5-ジクロロ安息香酸メチルエステルを1.45g、収率78%で得た。

3-アミノ-2、5-ジクロロ安息香酸 メチルエステル(1.45g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.50g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(5.8g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、2 20℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで 洗浄した。得られた結晶(1.19g)は更に精製することなく次の反応に用いた。

[0318] 上記で得られた残渣の一部(0.59g)をN、Nージメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(4ml)、10%パラジウム/炭素(0.59g)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、4ーオキソー1、4ージヒドローキノリンー7ーカルボン酸メチルエステルを187mg、収率28%(3ステップ)で得た。4ーオキソー1、4ージヒドローキノリンー7ーカルボン酸メチルエステル(650mg)をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、120℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロローキノリンー7ーカルボン酸

メチルエステルを609mg、収率86%で得た。

[0319] 2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(100mg)、4-クロローキノリン-7-カルボン酸メチルエステル(100mg)、4-ジメチルアミノピリジン(165mg)を1、2-ジクロロベンゼン(3ml)に懸濁し、130℃にて5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を143mg、収率78%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 03(s, 3H), 6. 56(d, J=5. 1Hz, 1H), 7 . 29–7. 35(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 8. 04(s, 1H), 8. 10(m, 1H), 8. 21(m, 2H), 8. 25(dd, J=1. 7, 8. 8Hz, 1H), 8. 46(d, J=8. 8 Hz, 1H), 8. 69(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 85(s, 1H), 9. 21(dd, J=2. 0, 4. 1 Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):430(M+Na)+

[0320] <u>実施例115: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-6-フルオロ-「2、2'</u>] ビピリジン(化合物115)

2ーフルオロー5ーヒドロキシピリジン(2.00g)、ヨウ素(44.9g)をメタノール(40ml)と水(20ml)の混合溶媒に溶解し、室温にて167時間撹拌した。反応液に溶液が透明になるまで亜硫酸ナトリウムを加えた後、反応液中のメタノールを減圧下除去し、これに水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーフルオロー2ーヨードーピリジンー3ーオールを761mg、収率18%で得た。

6-フルオロ-2-ヨードーピリジン-3-オール(135mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(378mg)、4-ジメチルアミノピリジン(207mg)を1、2-ジクロロベンゼン(8ml)に懸濁し、130℃にて3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラ

ムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(6-フルオロ-2-ヨードーピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリンを89mg、収率37%で得た。

[0321] 4-(6-フルオロ-2-ヨードーピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリン(8 9mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(48mg)、酸化銅(II)(33mg)を N、N-ジメチルホルムアミド(2ml)に懸濁し、これに2-トリブチルスタニルピリジン(1 54mg)を加え、100℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の 溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を31mg、収率39%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 03(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 36(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 10(dd, J=8. 8, 4. 0Hz, 1H), 7. 26(ddd, J=7. 6, 4. 4, 0. 8Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 56(s, 1H), 7. 66(ddd, J=9. 2, 7. 2, 1. 6Hz, 1H), 7. 74(dd, J=8. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 90(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 34(m, 2H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):400(M+Na)+

[0322] <u>実施例116: 6-メトキシ-4-(2-フェニル-「1、8</u>]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キ ノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(化合物116)

2ーメトキシー5ーニトロー安息香酸 メチルエステル(300mg)、塩化アンモニウム(228mg)、亜鉛(929mg)をエタノール(10ml)、水(0.5ml)に懸濁し、還流下3時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5ーアミノー2ーメトキシー安息香酸 メチルエステルを244mg、収率95%で得た。

5-アミノー2-メトキシー安息香酸 メチルエステル (244mg)、5-メトキシメチレンー2 、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオン (228mg)を2-プロパノール (3ml) に溶解し、100℃にて15時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエ

チルエーテルで洗浄することにより、5-[(2、2-ジメチル-4、6-ジオキソ-[1、3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシー安息香酸 メチルエステル248mg、収率55%で得た。

[0323] 5-[(2、2-ジメチル-4、6-ジオキソ-[1、3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシー安息香酸 メチルエステル(245mg)、ビフェニル(676mg)をジフェニルエーテル(2ml)に懸濁し、260℃にて45分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶 (45mg)を塩化チオニル (1ml) に懸濁し、これに少量のN、N ージメチルホルムアミドを加えて100℃にて3.5時間撹拌した。氷冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー6ーメトキシーキノリンー7ーカルボン酸メチルエステルを4mg、収率2%(2ステップ)で得た。

[0324] 2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロー6-メトキシーキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(4mg)、4-ジメチルアミノピリジン(6mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、120℃にて36時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5mg、収率71%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  3. 98(s, 3H), 4. 02(s, 3H), 6. 57(d, J=4 . 8Hz, 1H), 7. 35(m, 3H), 7. 55(dd, J=8. 8, 4. 4Hz, 1H), 7. 61(s, 1H), 7. 99(s, 1H), 8. 11(m, 2H), 8. 19(dd, J=8. 0, 1. 6Hz, 1H), 8. 44(s, 1 H), 8. 56(d, J=4. 8Hz, 1H), 9. 19(dd, J=4. 4, 1. 6Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):460(M+Na) $^{+}$ 

[0325] 実施例117: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノ

## リン(化合物117)

無水テトラヒドロフラン (100ml) にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウム ジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液 (26.2ml)、水素化トリーnーブチルスズ (14.1ml) を順に加え、0℃で15分撹拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン (20ml) に溶解した2ークロロピリミジン (5.0g) を滴下し、室温までゆっくり昇温して一晩撹拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2ートリーnーブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

2ートリーnーブチルスタニルピリミジン(5.0g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1.6M nーブチルリチウム/へキサン溶液(8.6 ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌し、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した5ーエチルフルフラール(1.85g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5ーエチルフランー2ーイル)ーピリミジンー2ーイルーメタノールを888mg、収率32%で得た。

[0326] (5-エチルフラン-2-イル)ーピリミジン-2-イルーメタノール(880mg)をクロロホルム(15ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.8g)を加え室温で一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の残渣、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(8ml)を封管中に入れ、1 60℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチルー2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オールを305mg、収率35%で得た。

6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オール(40mg)、4-クロロキノリン(

164mg)、炭酸セシウム(196mg)、4ージメチルアミノピリジン(73mg)にジメチルスルホキシド(2ml)を加え、130℃で6時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を47mg、収率72%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  1. 41(t, J=7. 6Hz, 3H), 3. 05(q, J=7. 6Hz, 2H), 6. 53(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 10(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 43(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 1, 7. 1Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 73(ddd, J=8. 6, 8. 6, 1. 2Hz, 1H), 8. 05(d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 31(d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 60(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 64(d, J=4. 9Hz, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):329(M+1)<sup>+</sup>

[0327] <u>実施例118: 3-(6-イソプロポキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェ</u> ニル-「1、8]ナフチリジン(化合物118)

2-メトキシー4-ニトロフェノール(2.46g)をN、Nージメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.84g)、2-ブロモプロパン(2.0ml)を加え、100℃にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、トリエチルアミン(5ml)、20%水酸化パラジウム/炭素(1.48g)を加え、水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

[0328] 上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.08g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.0g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーイソプロポキシー7ーメトキシー1 Hーキノリンー4ーオンを2.10g、収率62%(4ステップ)で得た。

6ーイソプロポキシー7ーメトキシー1Hーキノリンー4ーオン(2.10g)をジイソプロピルエチルアミン(5ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー6ーイソプロポキシー7ーメトキシーキノリンを2.05g、収率90%で得た。

[0329] 2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(44mg)、4-クロロー6-イソプロポキシー7-メトキシーキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて8時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を86mg、収率98%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 48(d, J=6. 1Hz, 6H), 4. 06(s, 3H), 4 . 77(m, 1H), 6. 51(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 34–7. 36(m, 3H), 7. 53(s, 1H), 7. 56(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 62(s, 1H), 8. 00(s, 1H), 8. 09–8. 11(m, 2H), 8. 19(dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 43(d, J=5. 6Hz, 1H), 9. 19(dd, J=1. 7, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):460(M+Na)+

[0330] <u>実施例119: 3-(6-メトキシ-7-メチル-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-</u> [2、2']ビピリジン(化合物119)

4-クロロー6-メトキシー7-メチルーキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリ ジニルー3-オール(48mg)、4-ジメチルアミノピリジン(88mg)をジメチルスルホキシ ド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(235mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。 室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホル ム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去 して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製するこ とにより、表題の化合物を45mg、収率51%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>s</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 45(s, 3H), 2. 67(s, 3H) , 3. 99(s, 3H), 6. 47(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 3Hz)1, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 52(s, 1H), 7. 62(m, 1H), 7. 89(d, J=8. 1Hz, 1 H), 8. 02(m, 1H), 8. 36(m, 1H), 8. 40(d, J=5.6Hz, 1H)質量分析値(ESI-MS, m/z):394(M+Na)+

[0331] 実施例120: 3-(6-イソプロポキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジ メチルー「2、2' ]ビピリジン(化合物120)

4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシ-キノリン(50mg)、5、6-ジメチル-[2、2]ビピリジニルー3-オール(40mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)をジメチルスル ホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(194mg)を加えた後130℃にて一晩撹 拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、ク ロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで 精製することにより、表題の化合物を45mg、収率55%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{s}$ , 400MHz):  $\delta$  1. 46(d, J=6. 1Hz, 6H), 2. 40(s, 3H), 2 .66(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.78(m, 1H), 6.41(d, J=5.6Hz, 1H), 7.10(dd, J=4. 9, 7. 3Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 56–7. 62(m, 3H), 7. 86(d, J =7.8Hz, 1H), 8. 36(d, J=5. 9Hz, 1H), 8. 39(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):438(M+Na)+

[0332] 実施例121: 8-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-2-メトキ シー[1、5]ナフチリジン(化合物121)

5-アミノ-2-メトキシーピリジン(1.26g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー「1、 3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.06g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃に

て30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより、得られた残渣を更に精製することなく次の反応に用いた。

[0333] 上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん (1.5ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、8ークロロー2ーメトキシー[1、5]ナフチリジンを572mg、収率29%(3ステップ)で得た。

8-クロロー2ーメトキシー[1、5]ナフチリジン(50mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(51mg)、4ージメチルアミノピリジン(94mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(251mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率75%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 34(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 3. 92(s, 3H), 6. 92(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 17–7. 26(m, 3H), 7. 65(dd, J=7. 6, 7. 6Hz, 1H), 8. 16(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 36(s, 1H), 8. 53(d, J=5. 9Hz, 1H), 8. 58(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):381(M+Na)+

[0334] <u>実施例123: 3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェ</u> ニル-[1、8]ナフチリジン(化合物123)

2-メトキシー4-ニトロフェノール(2.07g)をN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.9g)、ベンジルクロリド(1.8ml)を加え、室温にて一晩撹拌した。 反応液に更にベンジルクロリド(1ml)を加え、室温にて4日間撹拌した。 反応液

に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより1ーベンジルオキシー2ーメトキシー4ーニトローベンゼンを2.94g、収率93%で得た。

1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-4-ニトローベンゼンをエタノール/水(70ml/7ml)に懸濁し、塩化アンモニウム(2.49g)、亜鉛(15.3g)を加え、120℃にて4時間撹拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

[0335] 上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.42g)を2-プロパノール(50ml)に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。反応液をろ過することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.0g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6ーベンジルオキシー7ーメトキシー1Hーキノリンー4ーオンを1.0g、収率32%(3ステップ)で得た。

6ーベンジルオキシー7ーメトキシー1Hーキノリンー4ーオン(1.0g)をジイソプロピルエチルアミン(15ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、120℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーベンジルオキシー4ークロロー7ーメトキシキノリンを971mg、収率90%で得た。

[0336] 2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-オール(231mg)、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(306mg)、4-ジメチルアミノピリジン(369mg)を1、2-ジクロロベンゼン(10ml)に懸濁し、130℃にて7時間撹拌し、更に110℃にて一晩撹拌した。更に反応液に6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(30mg)を加え130℃にて6時間撹拌し、更に110℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで

精製することにより、表題の化合物を393mg、収率78%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  4. 06(s, 3H), 5. 27(s, 2H), 6. 50(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 20(m, 1H), 7. 27-7. 48(m, 9H), 7. 50(dd, J=4. 1, 8. 0 Hz, 1H), 7. 76(d, J=1. 0Hz, 1H), 8. 08-8. 12(m, 3H), 8. 48(d, J=5. 1 Hz, 1H), 9. 15(dd, J=2. 0, 4. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):508(M+Na)+

[0337] <u>実施例124: 7-メトキシー4-(2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キ</u> ノリン-6-オール(化合物124)

3-(6-ベンジルオキシー7-メトキシーキノリンー4ーイルオキシ)ー2ーフェニルー[1、8] ナフチリジン(化合物123)(380mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスル ホン酸(0.3ml)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を275mg、収率89%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 08(s, 3H), 6. 48(d, J=5. 4Hz, 1H), 7 . 27–7. 34(m, 3H), 7. 44(s, 1H), 7. 50(dd, J=4. 2, 8. 0Hz, 1H), 7. 69(s, 1H), 7. 81(s, 1H), 8. 10–8. 14(m, 3H), 8. 46(d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 14(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M+Na)+

[0338] <u>実施例125: 2-[7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ</u>)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物125)

7-メトキシー4ー(2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーオール(化合物124)(70mg)をN、Nージメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(180mg)、2-ブロモエタノール(0.1ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を34mg、

収率44%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 02(s, 3H), 4. 07(t, J=4. 1Hz, 2H), 4. 24(t, J=4. 4Hz, 2H), 6. 49(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 34-7. 37(m, 3H), 7. 43(s, 1H), 7. 51-7. 54(m, 2H), 7. 92(s, 1H), 8. 13-8. 16(m, 3H), 8. 49(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 16(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):462(M+Na)<sup>+</sup>

[0339] <u>実施例126: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-</u> 7-カルボン酸 アミド(化合物126)

4-クロローキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(100mg)をメタノール(5ml)に 溶解し、28%アンモニア水(5ml)を加えて40℃にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留 去し、水を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(58.5mg)を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(55mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(53mg)、4ージメチルアミノピリジン(98mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(260mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5mg、収率3%(2ステップ)で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 42(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 59(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 08(m, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 61(m, 1H), 7. 92(d, J=8. 1 Hz, 1H), 8. 13(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 28(d, J=4. 1Hz, 1H), 8. 53(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 64-8. 68(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):393(M+Na)+

[0340] <u>実施例128: 2ーメトキシー8ー(2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ー[</u> 1、5]ナフチリジン(化合物128)

2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-オール(57mg)、8-クロロ-2-メトキシ-[1、

5]ナフチリジン(50mg)、4ージメチルアミノピリジン(94mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて8時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を27mg、収率28%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 68(s, 3H), 7. 15(d, J=9. 0Hz, 1H), 7 . 18(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 40-7. 42(m, 3H), 7. 46(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 58(s, 1H), 8. 03(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 32(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 38-8. 41(m, 2H), 8. 69(d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 10(dd, J=2. 0, 4 . 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):403(M+Na)+

[0341] <u>実施例130: 3-(5、6-ジクロローキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-「2、2'</u> ]ビピリジン(化合物130)

4、5、6ートリクロロキノリン(50mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(43mg)、4ージメチルアミノピリジン(79mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(210mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を57mg、収率66%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 6. 67(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 17(m, 1H), 7. 32(s, 1H), 7. 68(dd, J=7. 3, 7. 6Hz, 1H), 7. 81(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 03(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 07(m, 1H), 8. 47 (m, 1H), 8. 56(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M+Na)+

[0342] <u>実施例131: 3-(6、7-ジクロローキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物131)</u>

4、6、7ートリクロロキノリン(62mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(54mg)、4ージメチルアミノピリジン(98mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(262mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率65%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 6. 48 (d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 12 (m, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 65 (m, 1H), 7. 92 (d, J=7. 8 Hz, 1H), 8. 27–8. 35 (m, 2H), 8. 50 (d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 55 (dd, J=1. 7, 5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M+Na)+

[0343] <u>実施例132: 3-(6-ブロモ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-「1</u> 、8]ナフチリジン(化合物132)

1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(2.32g)をエタノール/水(60ml/5ml)に懸濁し、塩化アンモニウム(1.94g)、亜鉛(10.1g)を加え、120℃にて3時間撹拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.3g)を2-プロパノール(60ml)に溶解し、70℃にて1時分間撹拌した。 反応液をろ過し、メタノールで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.86g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後,反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

[0344] 上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん (2ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸 水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層

を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーブロモー4ークロロー7ーメトキシーキノリンを1.25g、収率46%(4ステップ)で得た。

2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-オール(163mg)、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシーキノリン(200mg)、4ージメチルアミノピリジン(269mg)を1、2ージクロロベンゼン(3ml)に懸濁し、130℃にて5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を145mg、収率43%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  4. 09(s, 3H), 6. 40(d, J=5. 6Hz, 1H), 7 . 33-7. 37(m, 3H), 7. 57(dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 61(s, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 06-8. 08(m, 2H), 8. 22(dd, J=2. 0, 8. 3Hz, 1H), 8. 52(d, J=5. 6Hz, 1H), 8. 62(s, 1H), 9. 21(dd, J=2. 0, 4. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):480(M+Na) +

## [0345] <u>実施例133: 3-(6-ブロモ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-</u> [2、2']ビピリジン(化合物133)

6-ブロモー4-クロロー7ーメトキシーキノリン(200mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(147mg)、4ージメチルアミノピリジン(269mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(717mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を308mg、収率97%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 6. 39(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 37(s, 1H), 7. 52(s, 1H), 7. 63(m, 1H), 7. 91(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 35(s, 1H), 8. 48(d, J=5. 6Hz, 1H), 8. 48(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):458(M+Na)+

[0346] <u>実施例136: 3-(6-ベンジルオキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2</u>、2']ビピリジン(化合物136)

4-ベンジルオキシーアニリン 塩酸塩(1.18g)、5-メトキシメチレンー2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオン(1.03g)を2-プロパノール(15ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.78ml)を加え、70℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(4.34g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、240℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.5ml)を加え、120℃にて3時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーベンジルオキシー4ークロローキノリンを147mg、収率10%(3ステップ)で得た。

[0347] 6ーベンジルオキシー4ークロローキノリン(147mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(140mg)、4ージメチルアミノピリジン(200mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(540mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を158mg、収率66%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 39(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 5. 21(s, 2H), 6. 43(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 35-7. 55(m, 8H), 7. 67(d, J=2. 7Hz, 1H), 7. 76(m, 1H), 7. 96(d, J=9. 3)

Hz, 1H), 8. 44(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 51(m, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):456(M+Na)<sup>+</sup>

[0348] <u>実施例137: 3-(7-ベンジルオキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2</u>、2']ビピリジン(化合物137)

3ーベンジルオキシーアニリン(1.0g)、5ーメトキシメチレン-2、2ージメチルー[1、3] ジオキサン-4、6ージオン(1.03g)を2ープロパノール(15ml)に懸濁し、70℃にて3 時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得ら れた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(4.34g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、240℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、120℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7ーベンジルオキシー4ークロローキノリンを222mg、収率16%(3ステップ)で得た。

[0349] 7ーベンジルオキシー4ークロローキノリン(222mg)、5、6ージメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール(220mg)、4ージメチルアミノピリジン(302mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(820mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を239mg、収率67%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 38(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 5. 21(s, 2H), 6. 32(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 26-7. 59(m, 9H), 7. 80(d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 23(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 48(

d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 52(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):456(M+Na)+

[0350] <u>実施例138: 3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-</u> ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物138)

6ーベンジルオキシー4ークロロー7ーメトキシキノリン(200mg)、5、6ージメチルー[2、2 ']ビピリジニルー3ーオール(195mg)、4ージメチルアミノピリジン(244mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(655mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を239mg、収率77%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 37(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 5. 29(s, 2H), 6. 33(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 08(m, 1H), 7. 30-7. 39(m, 5H), 7. 47(ddd, J=2. 0, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 50(m, 2H), 7. 60(s, 1H), 7. 68(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 38(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 51(m, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):486(M+Na) $^{+}$ 

[0351] <u>実施例139: 4-(5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(化合物139)</u>

3-(6-ベンジルオキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物136)(150mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を117mg、収率99%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 24(s, 3H), 2. 62(s, 3H), 6. 50(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 13(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 9Hz, 1H), 7. 15(s, 1H), 7. 32(m, 1H), 7. 36(dd, J=2. 8, 9. 0Hz, 1H), 7. 51(m, 1H), 7. 66(dd, J=1. 2)

, 8. 0Hz, 1H), 7. 94(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 45(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 56(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):366(M+Na)+

[0352] <u>実施例140: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール(化合物140)</u>

3ー(7ーベンジルオキシーキノリンー4ーイルオキシ)ー5、6ージメチルー[2、2']ビピリジン(化合物137)(230mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を182mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 6. 27(d, J=5 . 4Hz, 1H), 6. 87(dd, J=2. 2, 9. 0Hz, 1H), 7. 08(dd, J=4. 9, 7. 6Hz, 1 H), 7. 23(m, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 58(dd, J=7. 6, 7. 8Hz, 1H), 7. 81(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 99(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 35(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 50(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):344(M+1)+

[0353] <u>実施例141: 4-(5、6-ジメチル-「2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキ</u> シーキノリン-6-オール(化合物141)

3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物138)(230mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を106mg、収率55%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{_{3}}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 37(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 05(s, 3H)

, 6. 34(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 32(s, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 56(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 68(s, 1H), 7. 79(ddd, J=1. 0, 1. 2, 7. 8Hz, 1H), 8. 37(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 57(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):374(M+1)+

[0354] <u>実施例142: 2-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリ</u> ン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物142)

4-(5、6-ジメチルー[2、2']ビビリジニルー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーオール(化合物139)(88mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(200mg)、2-ブロモエタノール(0.2ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を41mg、収率41%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 38(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 4. 30(t, J=4 . 2Hz, 2H), 4. 23(t, J=4. 4Hz, 2H), 6. 44(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 11(dd , J=4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 34(s, 1H), 7. 37(m, 1H), 7. 57–7. 61(m, 2H) , 7. 81(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 95(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 49(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):410(M+Na)+

[0355] <u>実施例143: 2-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリ</u> ン-7-イルオキシ]-エタノール(化合物143)

4-(5、6-ジメチルー[2、2']ビビリジニルー3ーイルオキシ)ーキノリンー7ーオール(化合物140)(152mg)をN、Nージメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(200mg)、2-ブロモエタノール(0.2ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を93mg、収

率54%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 05(t, J=4 . 2Hz, 2H), 4. 24(t, J=4. 4Hz, 2H), 6. 33(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 10(dd , J=4. 9, 6. 6Hz, 1H), 7. 22(ddd, J=1. 2, 2. 4, 9. 3Hz, 1H), 7. 36-7. 3 7(m, 2H), 7. 57(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 80(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 23(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 48-8. 49(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+Na)+

[0356] <u>実施例144: 2-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メ</u> トキシーキノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物144)

4-(5、6-ジメチルー[2、2']ビビリジニルー3-イルオキシ)-7-メトキシーキノリンー6 ーオール(化合物141)(88mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(200mg)、2-ブロモエタノール(0.2ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を59mg、収率67%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 38(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 4. 00(s, 3H), 4. 04(t, J=4. 4Hz, 2H), 4. 27(t, J=4. 6Hz, 2H), 6. 37(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 12(dd, J=4. 9, 6. 6Hz, 1H), 7. 33(s, 1H), 7. 37(s, 1H), 7. 58(s, 1H), 7. 59(ddd, J=2. 0, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 79(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 40(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 50(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):440(M+Na)+

[0357] <u>実施例145: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-6-メトキシーキノリン-7-カルボン酸 アミド(化合物145)</u>

2ーメトキシー5ーニトロー安息香酸 メチルエステル(300mg)、塩化アンモニウム(228mg)、亜鉛(929mg)をエタノール(10ml)、水(0.5ml)に懸濁し、還流下3時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5ーアミノー2ーメトキシー安息香酸 メチルエステルを244mg、収率95%で得た。

5-アミノー2-メトキシー安息香酸 メチルエステル (244mg)、5-メトキシメチレンー2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオン (228mg)を2-プロパノール (3ml) に溶解し、100℃にて15時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、5-[(2、2-ジメチルー4、6-ジオキソー[1、3]ジオキサンー5ーイリデンメチル)ーアミノ]ー2ーメトキシー安息香酸 メチルエステルを248mg、収率55%で得た。

[0358] 5-[(2、2-ジメチル-4、6-ジオキソ-[1、3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステル(245mg)、ビフェニル(676mg)をジフェニルエーテル(2ml)に懸濁し、260℃にて45分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(45mg)を塩化チオニル(1ml)に懸濁し、これに少量のジメチルホルムアミドを加えて100℃にて3.5時間撹拌した。氷冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4ークロロー6ーメトキシーキノリンー7ーカルボン酸メチルエステルを4mg、収率2%(2ステップ)で得た。

4-クロロー6-メトキシーキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(99mg)をメタノール(5ml)に溶解し、これに28%アンモニア水溶液(5ml)を加えて40℃にて一晩撹拌した。減圧下メタノールを留去した後、酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロー6-メトキシーキノリンーカルボン酸 アミドを85mg、収率91%で得た

[0359] 4-クロロー6-メトキシーキノリンーカルボン酸 アミド(41mg)、5、6-ジメチルー[2、2 ']ビピリジニルー3-オール(87mg)、4-ジメチルアミノピリジン(63mg)、炭酸セシウム(169mg)をジメチルスルホキシド(2ml)に懸濁し、120℃にて22時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率19%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 10(s, 3H), 6. 03(brs, 1H), 6. 46(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 11(m, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 60(m, 1H), 7. 71(m, 2H), 7. 82(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 44(dd, J=4. 8, 0. 8Hz, 1H), 8. 53(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 89(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):423(M+Na) $^{+}$ 

[0360] <u>実施例146: 7-クロロ-4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-</u> キノリン-6-カルボン酸 アミド(化合物146)

4-アミノー2ークロロー安息香酸(2.50g)、水酸化リチウム一水和物(611mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁し、室温で20分間撹拌した。その後、反応液にジメチル硫酸(1.38ml)を加え、還流下2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。ジエチルエーテルで抽出した後、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、4-アミノー2ークロロー安息香酸メチルエステルを1.68g、収率62%で得た。

4-アミノー2ークロロー安息香酸 メチルエステル(1.68g)、5-メトキシメチレンー2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサンー4、6-ジオン(1.53g)を2-プロパノール(25ml)に溶解し、100℃にて15.5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、2-クロロー4-[(2、2-ジメチルー4、6-ジオキソー[1、3]ジオキサンー5ーイリデンメチル)ーアミノ]ー安息香酸 メチルエステル1.92g、収率63%で得た。

[0361] 2-クロロー4-[(2、2-ジメチルー4、6-ジオキソー[1、3]ジオキサンー5-イリデンメ

チル)ーアミノ]ー安息香酸 メチルエステル(1.81g)、ビフェニル(4.93g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、260℃にて45分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶 (1. 21g)を塩化チオニル (12ml) に懸濁し、これに少量のN、Nージメチルホルムアミドを加えて100℃にて4時間撹拌した。氷冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7ージクロローキノリンー6ーカルボン酸メチルエステルを350mg、収率26% (2ステップ)で得た。

4、7-ジクロローキノリンー6-カルボン酸 メチルエステル(197mg)をメタノール(7ml)に溶解し、これに28%アンモニア水溶液(7ml)を加えて40℃にて一晩撹拌した。減圧下メタノールを留去した後、酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7-ジクロローキノリンー6-カルボン酸 アミドを145mg、収率78%で得た。

[0362] 4、7-ジクロローキノリンー6-カルボン酸 アミド(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2'] ビピリジニルー3-オール(83mg)、4-ジメチルアミノピリジン(76mg)、炭酸セシウム(203mg)をジメチルスルホキシド(2ml)に懸濁し、120℃にて22時間撹拌した。室温 に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた 残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を16mg、収率19%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 6. 36(brs, 1 H), 6. 44(d, J=5. 2Hz, 1H), 6. 62(brs, 1H), 7. 08(ddd, J=7. 2, 4. 8, 1 . 2Hz, 1H), 7. 35(s, 1H), 7. 60(m, 1H), 7. 86(m, 1H), 8. 09(s, 1H), 8. 36(m, 1H), 8. 59(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 76(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):427(M+Na)+

[0363] <u>実施例147: 6-メトキシー4-(2-フェニルー[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キ</u> <u>/リン-7-カルボン酸 アミド(化合物147)</u>

4ークロロー6ーメトキシーキノリンー7ーカルボン酸 アミド(21mg)、2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(49mg)、4ージメチルアミノピリジン(33mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を26mg、収率69%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 4. 11(s, 3H), 6. 66(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 32(m, 3H), 7. 70(dd, J=8. 4, 4. 4Hz, 1H), 7. 89(s, 1H), 8. 01(m, 2 H), 8. 39-8. 52(m, 4H), 9. 11(d, J=2. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):445(M+Na)<sup>+</sup>

[0364] <u>実施例148: 7-クロロ-4-(2-フェニル-「1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノ</u> リン-6-カルボン酸 メチルエステル(化合物148)

4、7-ジクロローキノリンー6-カルボン酸 メチルエステル(46mg)、2-フェニルー[1、8]ナフチリジンー3-オール(100mg)、4-ジメチルアミノピリジン(66mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を33mg、収率42%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4. 03(s, 3H), 6. 44(d, J=5. 2Hz, 1H), 7 . 33(m, 3H), 7. 56(dd, J=8. 0, 4. 4Hz, 1H), 8. 07(m, 3H), 8. 15(s, 1H), 8. 21(dd, J=8. 4, 2. 0Hz, 1H), 8. 63(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 89(s, 1H), 9. 19(dd, J=4. 4, 2. 0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):464(M+Na)+

[0365] <u>実施例154: 2-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メ</u> トキシーキノリン-6-イルアミノ]-エタノール(化合物154)

酢酸パラジウム(30mg)、2、2'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1、1'ービナフチル(8 0mg)をトルエン(4ml)に溶解し、室温にて5分間撹拌した。3ー(6ーブロモー7ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ)ー5、6ージメチルー[2、2']ビピリジン(化合物133)(100 mg)、2ーアミノエタノール(0.2ml)を加え、更に室温にて5分間撹拌した。反応液に炭酸セシウム(250mg)を加え、80℃にて2日間撹拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9mg、収率9%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 27(s, 3H), 2. 56(s, 3H), 3. 35(t, J=5 . 4Hz, 2H), 3. 82(t, J=5. 4Hz, 2H), 3. 88(s, 3H), 6. 32(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 00(m, 1H), 7. 07(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 19-7. 20(m, 2H), 7. 52(ddd, J=1. 7, 7. 8, 8. 1Hz, 1H), 7. 73(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 21(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 51(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):439(M+Na)+

[0366] <u>実施例155: 3-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-</u> ジメチル-「2、2']ビピリジン(化合物155)

3-(6-ブロモ-7-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物133)(70mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(29mg)、3ーピリジルホウ酸(57mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)、2M炭酸カリウム水溶液(1.5ml)を加え、70℃で2時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を56mg、収率80%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 3. 98(s, 3H), 6. 35(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 10(dd, J=5. 8, 7. 6Hz, 1H), 7. 36-7. 39(

m, 2H), 7. 48(s, 1H), 7. 59(ddd, J=1. 7, 7. 6, 7. 8Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 95(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 25(s, 1H), 8. 47(m, 1H), 8. 51(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 61(m, 1H), 8. 85(m, 1H)
質量分析値(ESI-MS, m/z):457(M+Na)<sup>+</sup>

[0367] <u>実施例156: 3-(6-クロローキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピ</u> リジン(化合物156)

4、6-ジクロローキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3ーオール (51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(93mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(247mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を90mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 51(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 63(d dd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 73(dd, J=2. 2, 8. 8Hz, 1H), 7. 91(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 15(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 34(m, 1H), 8. 37(d, J=2. 2 Hz, 1H), 8. 56(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):384(M+Na)+

[0368] <u>実施例157: 5、6-ジメチル-3-(6-メチル-キノリン-4-イルオキシ)-[2、2']ビピ</u>リジン(化合物157)

4-クロロー6-メチルーキノリン(50mg)、5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(56mg)、4-ジメチルアミノピリジン(103mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(275mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を82mg、収率85%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 58(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 46(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 36(s, 1H), 7. 60(m, 1H), 7. 64(s, 1H), 7. 89(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 09(d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 15(m, 1H), 8. 40(m, 1H), 8. 51(d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):364(M+Na) $^{+}$ 

[0369] <u>実施例158: 4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-</u> 6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン(化合物158)

4-クロロー6-フルオロー7-メトキシーキノリン(13mg)、5、6-ジメチルー2ーピリミジン -2-イルーピリジンー3-オール(12mg)、4-ジメチルアミノピリジン(22mg)をジメチ ルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(58mg)を加えた後130℃にて一晩撹 拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、ク ロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで 精製することにより、表題の化合物を15mg、収率66%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 44(s, 3H), 2. 70(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 6. 48(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 12(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 65(m, 1H), 7. 95(d, J=11. 5Hz, 1H), 8. 48(d, J=5. 6Hz, 1H), 8. 62(d, J=4. 9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):399(M+Na)+

[0370] <u>実施例159: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-</u> フルオロ-7-メトキシーキノリン(化合物159)

4-クロロー6-フルオロー7-メトキシーキノリン(50mg)、6-エチルー2-ピリミジンー2ーイルーピリジンー3-オール(48mg)、4-ジメチルアミノピリジン(84mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を54mg、収率60%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  1. 42(t, J=7. 8Hz, 3H), 3. 06(q, J=7. 6 Hz, 2H), 4. 06(s, 3H), 6. 51(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 14(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 45(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 61(m, 2H), 7. 92(d, J=10. 7Hz, 1H), 8. 50(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 65(d, J=4. 9Hz, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):399(M+Na) +

[0371] <u>実施例160: 3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-メチル-[1</u>、8]ナフチリジン(化合物160)

2ーメチルー[1、8]ナフチリジンー3ーオール(42mg)、4ークロロー6ーフルオロー7ーメトキシーキノリン(50mg)、4ージメチルアミノピリジン(87mg)を1、2ージクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を63mg、収率78%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 73(s, 3H), 4. 11(s, 3H), 6. 49(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 52(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 74(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 84(s, 1H), 8. 01(d, J=11. 2Hz, 1H), 8. 15(dd, J=2. 0, 8. 1Hz, 1H), 8 . 63(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 14(dd, J=2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):358(M+Na)<sup>+</sup>

[0372] <u>実施例161: 2-エチル-3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-[1</u>、8]ナフチリジン(化合物161)

2-アミノーピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、1-ブロモーブタン-2-オン(12 4mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下3日間放置した。 反応液を10%塩酸で中和した後、析出した沈殿をろ過し、残渣を水、クロロホルムで洗浄した。 残った粉末を減圧下乾燥することにより、2-エチルー[1、8]ナフチリジン-3-オールを106mg、収率74%で得た。

2-エチル-[1、8]ナフチリジン-3-オール(41mg)、4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシーキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)を1、2-ジクロロベンゼン

(1.5ml)に懸濁し、130℃にて6.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を38mg、収率46%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 45(t, J=7. 6Hz, 3H), 3. 04(q, J=7. 3 Hz, 2H), 4. 10(s, 3H), 6. 50(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 51(dd, J=4. 4, 7. 6 Hz, 1H), 7. 69(m, 1H), 7. 82(s, 1H), 7. 99(dd, J=1. 2, 11. 2Hz, 1H), 8. 14(dd, J=1. 5, 8. 3Hz, 1H), 8. 63(d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 14(ddd, J=1. 0, 2. 0, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):372(M+Na)+

[0373] <u>実施例162: 6-エチル-3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-「2</u> 、2']ビピリジン(化合物162)

4-クロロー6-フルオロー7-メトキシーキノリン(50mg)、6-エチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(52mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を84mg、収率93%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 42(t, J=7. 8Hz, 3H), 3. 01(q, J=7. 6 Hz, 2H), 4. 06(s, 3H), 6. 43(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 12(ddd, J=1. 2, 4. 9 , 7. 6Hz, 1H), 7. 36(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 56(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 63-7. 67(m, 2H), 7. 92(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 96(d, J=11. 5Hz, 1H), 8. 33(d, J=3. 9Hz, 1H), 8. 47(d, J=5. 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):398(M+Na)+

[0374] <u>実施例163: 5、6-ジメチル-3-(6-チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)</u> -[2、2']ビピリジン(化合物163)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 45(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 44(d d, J=5. 1, 2. 9Hz, 1H), 7. 54-7. 60(m, 2H), 7. 64(dd, J=2. 9, 1. 5Hz, 1H), 7. 83(ddd, J=7. 1, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 8. 00(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1 H), 8. 06(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 47-8. 51(m, 1H), 8. 52-8. 56(m, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+1)<sup>+</sup>

[0375] <u>実施例164: 3-(6-ベンゾ「b</u>]チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5、6 -ジメチル-「2、2' ]ビピリジン(化合物164)

3-(6-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チアナフテンー3-ホウ酸(39mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルでありした後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を34mg、収率100%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 6. 50(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 36-7. 44(m, 3H),

7. 54-7. 62(m, 2H), 7. 83(ddd, J=8. 0, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 7. 92-8. 01 (m, 3H), 8. 16(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 48-8. 53(m, 1H), 8. 55(d, J=2. 0 Hz, 1H), 8. 61(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):482(M+Na)+

[0376] <u>実施例165: 5、6-ジメチル-3-[6-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-キノリン-4</u> -イルオキシ]-[2、2']ビピリジン(化合物165)

3-(6-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビビリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、5-メチルチオフェンー2-ホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2 M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで糖とし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで物は、酢酸エチルで物で洗浄した。水層に炭酸カリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4mg、収率13%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 55(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 43(d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 79(d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 06-7. 14(m, 1H), 7. 29(d, J=3. 2Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 54-7. 62(m, 1H), 7. 84(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 95(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 01(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 45(s, 1H), 8. 47-8. 55(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):424(M+1)+

<u>実施例166: 3-(6-ベンゾフラン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物166)</u>

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、ベンゾ[B]フラン-2-ホウ酸(36mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢

酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4mg、収率13%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 6. 46(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 08(ddd, J=8. 8, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 20(d, J=0. 8Hz, 1 H), 7. 23–7. 34(m, 2H), 7. 41(s, 1H), 7. 51–7. 65(m, 3H), 7. 89(ddd , J=7. 8, 7. 8, 1. 0Hz, 1H), 8. 08(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 17(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 47–8. 51(m, 1H), 8. 55(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 87(d, J=1. 8Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):466(M+Na)+

[0377] <u>実施例167: 2-「4-(5、6-ジメチルー「2、2']ビピリジニルー3-イルオキシ)ーキノリ</u>  $\underline{\nu}$ -6-イル]-ピロールー1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(化合物167)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロールー2-ホウ酸(47mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率85%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 37(s, 9H), 2. 38(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 6. 27(dd, J=3. 2, 3. 2Hz, 1H), 6. 31–6. 35(m, 1H), 6. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 10(dd, J=7. 1, 5. 1Hz, 1H), 7. 34(s, 1H), 7. 38–7. 43(m, 1H), 7. 57(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 2Hz, 1H), 7. 73(dd, J=8. 8, 1. 7Hz, 1Hz), 7. 82(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 00(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 31(d, J=1. 7Hz, 1Hz), 8. 52(d, J=4. 4Hz, 1H), 8. 56(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):515(M+Na)+

[0378] <u>実施例168: 5、6-ジメチル-3-[6-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-4-イルオ</u> キシ]-[2、2']ビピリジン(化合物168)

3-(6-7)ロモーキノリンー4ーイルオキシ)-5、6-3メチルー[2、2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、1-(tert-7)トキシカルボニル)ピロールー2一ホウ酸(47mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4mg、収率15%で得た。1HーNMR(CDCl $_3$ , 400MHz):52. 12. 13. 13. 14. 14. 15. 15. 16. 17. 17. 18. 19.

[0379] <u>実施例169: 5、6-ジメチル-3-「6-(1H-ピラゾール-4-イル)-キノリン-4-イル</u> オキシ]-[2、2']ビピリジン(化合物169)

質量分析値(ESI-MS, m/z):393(M+1)+

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、1H-ピラゾールー4-ホウ酸 ピナコールエステル(43mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを煮を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグ

ラフィーで精製することにより表題の化合物を10mg、収率33%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 45(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 07-7. 13(m, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 59(ddd, J=7. 6, 7. 6 , 1. 7Hz, 1H), 7. 84(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 91(dd, J=8. 8, 2. 2Hz, 1H), 8. 03(s, 2H), 8. 06(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 45(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 48-8. 51(m, 1H), 8. 53(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):394(M+1)  $^{+}$ 

[0380] <u>実施例170: 3-(6、7-ジメチルーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2'</u>]ビピリジン(化合物170)

3、4-ジメチルアニリン(3.0g)を2-プロパール(70ml)に溶解し、70℃で10分撹 拌後、5-(メトキシメチレン)-2、2-ジメチル-[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(5.1 g)を加え、70℃で1時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁させて濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記で得られた粗結晶、ビフェニル(22.2g)にジフェニルエーテル(50ml)を加え、240℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、ジエチルエーテル、ヘキサンを加えて析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく次の反応に用いた。

[0381] 上記で得られた粗結晶に塩化チオニル(10ml)、少量のN、N-ジメチルホルムアミドを加え、還流下3時間撹拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより4-クロロー6、7-ジメチルキノリンを1.07g、収率31%で得た。 5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジニルー3-オール(40mg)、4-クロロー6、7-ジメチルキノリン(115mg)、炭酸セシウム(196mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)にジメチルスルホキシド(2ml)を加え、130℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロ

マトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27mg、収率38%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 36(s, 3H), 2. 48(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 2. 79(s, 3H), 6. 48(d, J=4. 9Hz, 1H), 7. 14(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 26(s, 1H), 7. 52(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 61(ddd, J=7. 6, 7. 6, 1)

. 9Hz, 1H), 7. 76-7. 83(m, 2H), 8. 48(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 53-8. 58(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):378(M+Na)+

[0382] <u>実施例171: 5、6-ジメチル-3-(7-チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)</u> -[2、2']ビピリジン(化合物171)

3-(7-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チオフェンー3-ホウ酸(28mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルでありた。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を18mg、収率59%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 41(d, J=5 . 4Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=7. 6, 4. 6, 1. 0Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 46(d d, J=4. 9, 3. 0Hz, 1H), 7. 55-7. 61(m, 2H), 7. 68(dd, J=2. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 81-7. 86(m, 2H), 8. 26(d, J=1. 7Hz, 1H), 8. 36(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 48-8. 52(m, 1H), 8. 57(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+1)<sup>+</sup>

[0383] <u>実施例172: 3-(7-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5、6</u> -ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物172)

3-(7-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チアナフテン-3

ーホウ酸(39mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を33mg、収率96%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 68 (s, 3H), 6. 47 (d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 12 (ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 39–7. 46 (m, 3H), 7. 58–7. 64 (m, 2H), 7. 82 (dd, J=8. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 87 (ddd, J=7. 8, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 7. 92–7. 97 (m, 1H), 8. 02–8. 09 (m, 1H), 8. 30 (d, J=1. 7Hz, 1H), 8. 45 (d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 51–8. 55 (m, 1H), 8. 62 (d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):460(M+1)+

[0384] <u>実施例173: 3-(7-ベンゾフラン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチ</u>ル-「2、2']ビピリジン(化合物173)

3-(7-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、ベンゾ[B]フランー2-ホウ酸(36mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで煮燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を26mg、収率78%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 43(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 09(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 23–7. 29(m, 2H), 7. 33(ddd, J=8. 3, 8. 3, 1. 4Hz, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 55–7. 61(m, 2H)

), 7. 64(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 84(ddd, J=7. 8, 1. 2, 1. 2Hz, 1H), 8. 03(dd, J=8. 8, 1. 7Hz, 1H), 8. 41(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 46-8. 51(m, 1H), 8. 54(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 59(d, J=5. 1Hz, 1H)
質量分析値(ESI-MS, m/z):444(M+1)<sup>+</sup>

[0385] <u>実施例174: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[</u> 2、2']ビピリジン(化合物174)

3-(6-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物2)(25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリジン(45mg)、酸化銅(II)(1mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗力に、水層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を12mg、収率46%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 46(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 08(ddd, J=7. 3, 4. 6, 1. 0Hz, 1H), 7. 27–7. 32(m, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 56(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 9Hz, 1H), 7. 81(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 85(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 94(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 14(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 44(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 47–8. 51(m, 1 H), 8. 58(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 74–8. 79(m, 1H), 8. 96(d, J=2. 0Hz, 1 H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):405(M+1)+

[0386] <u>実施例175: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリミジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-</u> [2、2']ビピリジン(化合物175)

3-(6-ブロモーキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物2)(25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリミジン(45mg)、酸化銅(II)(1mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホ

ルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え 酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで 洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エ チル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得 られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題 の化合物を6mg、収率22%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 6. 46(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 07(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 0Hz, 1H), 7. 24–7. 28(m, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 53(ddd, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 88(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 14(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 48–8. 53(m, 1H), 8. 60(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 81(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 88(d, J=4. 9Hz, 2H), 9. 48(d, J=1. 7Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):428(M+Na)+

# [0387] <u>実施例176: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[</u> 2、2']ビピリジン(化合物176)

3-(7-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物14)(25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2ートリブチルスタニルピリジン(45mg)、酸化銅(II)(1mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗力に、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで洗力に、水屑を酢酸エチルで洗力に、水屑を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を18mg、収率72%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 45(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 08(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 28–7. 34(m, 1H), 7. 42(s, 1H), 7. 56(ddd, J=7. 8, 7. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 80–7. 87(m, 2H), 7. 94(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 35(dd, J=8. 8, 1. 7Hz, 1H), 8. 46(d, J=8.

. 8Hz, 1H), 8. 47–8. 51(m, 1H), 8. 58(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 60(d, J=5 . 1Hz, 1H), 8. 75–8. 80(m, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):427(M+Na)+

[0388] <u>実施例177: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリミジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-</u> [2、2']ビピリジン(化合物177)

3-(7-ブロモーキノリンー4-イルオキシ)-5、6-ジメチルー[2、2']ビピリジン(化合物14)(25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリミジン(45mg)、酸化銅(II)(1mg)にアルゴン雰囲気下でN、Nージメチルホルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、酢酸エチルで物温し、水屑を耐寒水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を6mg、収率24%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 46(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 08(ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 25-7. 29(m, 1H), 7. 42(s, 1H), 7. 56(ddd, J=7. 6, 7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 84(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 44-8. 51(m, 2H), 8. 61(d, J=2. 7Hz, 1H), 8. 63(d, J=2. 4Hz, 1H), 8. 90(d, J=4. 9Hz, 2H), 9. 16(d, J=1. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):428(M+Na)  $^{+}$ 

#### [0389] 実施例178~225

実施例178~225の化合物についても、上記のスキームに従って製造した。これら 実施例により得られた化合物の化合物名および実際に得られた化合物の分子量の 実測値は、後述する表Aに示したとおりであった。

このうちの典型例については以下に具体的な製造過程を示す。

[0390] <u>実施例178: 2-[6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ</u> )-キノリン-7-イルオキシ]-エタノール(化合物178)

2-フェニルー「1、8]ナフチリジン-3-オール(6,61g)、7-ベンジルオキシ-4-ク

ロロー6ーメトキシーキノリン(16.6g)、4ージメチルアミノピリジン(10.9g)を1、2ージクロロベンゼン(80ml)に懸濁し、140℃にて20時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3ー(7ーベンジルオキシー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ)ー2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンを6.00g、収率42%で得た。3ー(7ーベンジルオキシー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ)ー2ーフェニルー[1、8]ナフチリジン(4.36g)をトリフルオロ酢酸(40ml)に溶解し、メタンスルホン酸(3ml)を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、6ーメトキシー4ー(2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー7ーオールを3.55g、収率100%で得た。

- [0391] 6-メトキシー4ー(2ーフェニルー[1、8]ナフチリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー7ーオール(3.55g)をN、Nージメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、炭酸カリウム(6.20g)、2ーブロモエタノール(5.61g)を加え、60℃にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を3.20g、収率81%で得た。

  「HーNMR(CDC1、400MHz): δ 2.33(m,1H)、3.98(s,3H)、4.10(m,2H)、4.30(t, J=4.8Hz,2H)、6.52(d, J=5.2Hz,1H)、7.37(m,3H)、7.44(s,1H)、7.48(s,1H)、7.92(dd,J=8.0,4.0Hz,1H)、7.93(s,1H)、8.16(m,3H)、8.49(d,J=5.2Hz,1H)、9.16(dd,J=4.0,2.0Hz,1H)

  質量分析値(ESI-MS,m/z):462(M+Na)<sup>+</sup>
- [0392] <u>実施例181: 2-[4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6</u> -イルオキシ]-エタノール(化合物181)

2-ブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に5-

エチルフルフラール (350mg)を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルーフラン-2-イル)-ピリジン-2-イルーメタノールを214mg、収率37%で得た。

(5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-2-イルーメタノール(214mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.37g)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-2-イルーメタノンを161mg、収率76%で得た。

[0393] (5-エチルーフラン-2-イル)ーピリジン-2-イルーメタノン(160mg)をメタノール(3 ml)に溶解し、28%アンモニア水(3ml)を加え、封管中160℃にて一晩撹拌した。 減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーへキサン系の薄層クロマトグラフィー で精製することにより、6-エチルー[2、2']ビピリジン-3-オールを104mg、収率65%で得た。

6ーベンジルオキシー4ークロローキノリン(3.47g)、6ーエチルー[2、2']ビピリジンー3ーオール(5.03g)をジメチルスルホキシド(25ml)に溶解し、炭酸セシウム(16.0g)を加えた後140℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた組成生物をトリフルオロ酢酸(10ml)に溶解し、メタンスルホン酸(2ml)を加え、室温にて2時間撹拌したのち、80℃にて7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した。精製した不溶物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを2.57g、収率58%で得た。

[0394] 4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(2.57g)をN、N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解し、炭酸カリウム(9.08g)、2-ブロモ

エタノール(7.0ml)を加え、80℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、表題の化合物を1.29g、収率44%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 41(t, J=7. 8Hz, 3H), 2. 17(m, 1H), 3 . 01(q, J=7. 8Hz, 2H), 4. 04(m, 2H), 4. 24(t, J=4. 9Hz, 2H), 6. 45(d , J=5. 1Hz, 1H), 7. 13(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 34(d, J=8. 3 Hz, 1H), 7. 40(dd, J=2. 9, 9. 3Hz, 1H), 7. 54(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 60(d, J=2. 9Hz, 1H), 7. 62(ddd, J=1. 9, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 84(d, J=8 . 0Hz, 1H), 7. 96(d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 45–8. 48(m, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+Na)<sup>+</sup>

[0395] <u>実施例188: 4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-6、7</u> -ジメトキシーキノリン(化合物188)

2-メチルフラン(4.92g)を無水エーテル(80ml)に溶解し、0℃にて1.58M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(31.6ml)を加え、3時間撹拌した。反応液を-78℃に冷却し、反応液に2-シアノピリミジン(5.78g)のエーテル溶液(80ml)を加え、-78℃にて更に4時間撹拌した。反応液に10%塩酸を加え、弱酸性にした後、室温にて30分間撹拌した。炭酸カリウムで中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(5-メチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを3.2g、収率34%で得た。

(5-メチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(3.2g)、メタノール(10ml)、28%アンモニア水溶液(20ml)を封管中に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オールを1.32g、収率50%で得た。

[0396] 4-クロロー6、7-ジメトキシーキノリン(790mg)、6-メチルー2-ピリミジンー2-イルー

ピリジン-3-オール(660mg)をジメチルスルホキシド(4ml)に溶解し、炭酸セシウム (3.45g)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、 有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の カラムクロマトグラフィーで精製し、さらにメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を438mg、収率33%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 76(s, 3H), 4. 02(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 46(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 14(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 42(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 54(s, 1H), 7. 58(d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 41(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 66(d, J=4. 9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):397(M+Na)+

[0397] <u>実施例192: 2-「4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-</u> キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物192)

無水テトラヒドロフラン (100ml) にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウム ジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液 (26.2ml)、水素化トリーnーブチルスズ (14.1ml) を順に加え、0℃で15分撹拌した。反応液を一78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン (20ml) に溶解した2ークロロピリミジン (5.0g) を滴下して、室温までゆっくり昇温して一晩撹拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン一酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2ートリーnーブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

2ートリーnーブチルスタニルピリミジン(5. 0g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1. 6M nーブチルリチウム/ヘキサン溶液(8. 6ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌し、テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4、5ージメチルフルフラール(1. 85g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減

圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルーメタノールを888mg、収率32%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルーメタノール(880mg)をクロロホルム(15ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.8g)を加え室温で一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の残渣、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(8ml)を封管中に入れ、1 60℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣 をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチルー2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オールを305mg、収率35%で得た。

[0398] 6ーベンジルオキシー4ークロローキノリン(1.00g)、6ーエチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーオール(746mg)、4ージメチルアミノピリジン(1.36g)をジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、炭酸セシウム(3.62g)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6ーベンジルオキシー4ー(6ーエチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンを1.25g、収率77%で得た。

6ーベンジルオキシー4ー(6ーエチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリン(1.25g)をトリフルオロ酢酸(7ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.7ml)を加え、70℃にて2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した。有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4ー(6ーエチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーオールを990mg、収率100%で得た。

[0399] 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (990mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.35g)、2-ブロモエタノール(0.7ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加えた。有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を789mg、収率71%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 41(t, J=7. 8Hz, 3H), 2. 19(m, 1H), 3 . 05(q, J=7. 8Hz, 2H), 4. 04(m, 2H), 4. 22(t, J=4. 2Hz, 2H), 6. 56(d , J=5. 4Hz, 1H), 7. 14(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 41–7. 45(m, 2H), 7. 58–7 . 61(m, 2H), 8. 05(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 48(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 66(d , J=4. 9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):411(M+Na)+

[0400] <u>実施例200: 2-[4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキ</u>シ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物200)

2、3-ジメチルフラン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(20ml)に溶解し、0℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(10.9ml)を滴下して、還流下2.5時間撹拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(8ml)に溶解した2-シアノピリミジン(1.8g)を滴下し、室温で1晩撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを226mg、収率7%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(220mg)、メタノール(2 ml)、28%アンモニア水溶液(2ml)を封管に入れ、160℃で1晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-オールを129mg、収率59%で得た。

[0401] 6-ベンジルオキシー4-クロローキノリン(1.30g)、5、6-ジメチルー2ーピリミジンー2 ーイルーピリジンー3ーオール(1.46g)をジメチルスルホキシド(15ml)に溶解し、炭酸セシウム(4.71g)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーベンジルオキシー4ー(5、6ージメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンを1.52g、収率73%で得た。

6ーベンジルオキシー4ー(5、6ージメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリン(773mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて4時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、4ー(5、6ージメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーオールを467mg、収率76%で得た。

[0402] 4-(5、6-ジメチルー2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)ーキノリン-6-オール(439mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.89g)、2-ブロモエタノール(0.27ml)を加え、80℃にて5.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を159mg、収率32%で得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 41(s, 3H), 2. 69(s, 3H), 4. 03(t, J=4 . 4Hz, 2H), 4. 23(t, J=4. 9Hz, 2H), 6. 49(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 10(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 38-7. 41(m, 2H), 7. 60(d, J=3. 0Hz, 1H), 7. 96(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 46(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 65(d, J=4. 9Hz, 2H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):411(M+Na)  $^{+}$ 

[0403] 実施例202: 2-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-

#### キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物202)

6ーベンジルオキシー4ークロローキノリン(2.73g)、6ーメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーオール(949mg)、炭酸セシウム(4.96g)をジメチルスルホキシド(25 ml)に懸濁し、130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーベンジルオキシー4ー(6ーメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンを1.64g、収率77%で得た。

6ーベンジルオキシー4ー(6ーメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリン(1.64g)をトリフルオロ酢酸(30ml)に溶解し、メタンスルホン酸(2.5ml)を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、4ー(6ーメチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーオールを1.28g、収率99%で得た。

[0404] 4-(6-メチルー2-ピリミジンー2-イルーピリジンー3-イルオキシ)ーキノリンー6-オール(1.10g)をN、Nージメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.85g)、ヨウ化ーN、N、N、Nーテトラブチルアンモニウム(124mg)、2-ブロモエタノール(1.47g)を加え、40℃にて20時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を745mg、収率59%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 74(s, 3H), 4. 03(t, J=4. 4Hz, 2H), 4. 21(t, J=4. 4Hz, 2H), 6. 50(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 12(t, J=4. 8Hz, 1H), 7. 36(dd, J=9. 6,2. 8Hz, 1H), 7. 39(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 57(d, J=2. 8Hz, 1H), 7. 94(d, J=9. 6Hz, 1H), 8. 46(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 66(d, J=4. 8Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):397(M+Na)+

[0405] 実施例205: 2-[4-(6-メチルー[2、2]]ビピリジルー3-イルオキシ)ーキノリンー6-

# イルオキシ]-エタノール(化合物205)

6-ヨードー2-ピコリンー5-オール(10.0g)をN、N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、臭化ベンジル(7.50g)と炭酸カリウム(17.6g)を加えて室温で6時間撹拌した。反応液を濾過した後、濾液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記の残渣とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.50g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、0.5M 2ーピリジルジンクブロミド/テトラヒドロフラン溶液(100ml)を加え、還流下で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。1規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記の残渣にトリフルオロ酢酸(40ml)、メタンスルホン酸(2ml)を加え、100℃にて終夜撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に飽和重曹水を加え中和し、濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後1規定塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、飽和重曹水を加えて中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄したのち硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン一酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6ーメチルー[2、2']ビピリジルー3ーオールを5.09g、収率64%(3ステップ)で得た。

[0406] 4-ベンジルオキシーフェニルアミン 塩酸塩(1.18g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン(1.03g)を2-プロパノール(15ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.78ml)を加え、70℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(4.34g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、240℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノールークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次

の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.5ml)を加え、120℃にて3時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6ーベンジルオキシー4ークロローキノリンを147mg、収率10%(3ステップ)で得た。

[0407] 6-メチルー[2、2']ビピリジルー3-オール(2.00g)、6ーベンジルオキシー4ークロロキノリン(5.79g)、炭酸セシウム(7.00g)に無水ジメチルスルホキシド(25ml)を加え、130℃で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-(6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-6-メチルー[2、2']ビピリジルを3.38g、収率75%で得た。

3-(6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-6-メチルー[2、2']ビピリジル(3.36g)にトリフルオロ酢酸(10ml)、メタンスルホン酸(0.5ml)を加え、還流下で6時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムを加えて析出した沈殿を濾取し、水、クロロホルムで洗浄して結晶を得た。濾液は分液し、クロロホルム層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後クロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製し、上記の結晶とあわせて4-(6-メチルー[2、2']ビピリジル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを2.42g、収率92%で得た。

[0408] 4-(6-メチル-[2、2']ビピリジル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(2.42g)、 炭酸カリウム(3.05g)、2-ブロモエタノール(2.76g)にN、N-ジメチルホルムアミド (40ml)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を1.19g、収率43%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 33(bs, 1H), 2. 73(s, 3H), 4. 04(m, 2 H), 4. 23(t, J=4. 2Hz, 2H) 6. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 14(dd, J=7. 6, 4. 9Hz, 1H), 7. 32(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 40(dd, J=2. 7, 9. 3Hz, 1H), 7. 51(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 57-7. 65(m, 2H), 7. 80(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 96(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 46(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 52(m, J=4. 6Hz, 1 H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):374(M+1)+

[0409] <u>実施例206:酢酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキ</u>シ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチルエステル(化合物206)

2-[4-(6-x+n-2-y+3i)-2-4n-y+y+3i)-3-4nオキシ)ーキノリンー6ーイルオキシ]ーxタノール(化合物192) (210mg)をジクロロメタン(5ml) に溶解し、トリエチルアミン(0.75ml)、無水酢酸(0.15ml)を氷冷下加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールークロロホルム系のシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を202mg、収率87%で得た。 $^1$ H-NMR(CDCl $_3$  400MHz):  $\delta$  1.41(t, J=7.8Hz, 3H), 2.12(s, 3H), 3.04(q, J=7.6Hz, 2H), 4.31(t, J=4.9Hz, 2H), 4.49(t, J=4.9Hz, 2H), 6.52(d, J=5.1Hz, 1H), 7.13(t, J=4.9Hz, 1H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.56-7.59(m, 2H), 7.96(d, J=9.3Hz, 1H), 8.48(d, J=5.1Hz, 1H), 8.67(d, J=4.9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):453(M+Na)+

[0410] <u>実施例209: 4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(</u> 2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン(化合物209)

4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(1.03g)をN、N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.60g)、2-ブロモ-1-クロロエタン(1.5ml)を加え、65℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーへキサン系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-(2-クロローエトキシ)-4-(6-メチルー2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリンの粗生成物(741mg)を得た。

上記で得られた粗生成物の一部(103mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、炭酸カリウム(240mg)、モルホリン(0.2ml)を加え、80℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトンークロロホルム系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、収率12%(2ステップ)で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 60–2. 62(m, 4H), 2. 76(s, 3H), 2. 87 (t, J=5. 6Hz, 2H), 3. 73–3. 75(m, 4H), 4. 24(t, J=5. 6Hz, 2H), 6. 50 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 13(t, J=4. 9Hz, 1H), 7. 37–7. 41(m, 2H), 7. 54 –7. 57(m, 2H), 7. 94(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 46(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 67 (d, J=4. 9Hz, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):466(M+Na)+

#### [0411] 参考例

以下に、本発明による化合物と構造上近似しているキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体(すなわち、化合物r1~r469)の合成スキームと合成例を示す。

なお下記においては、下記各スキームの内の代表的な合成例を示すが、各スキームにおける他の化合物は、各スキームの手順および各スキーム中の代表的な合成例の記載に従うことによって、当業者であれば容易に製造することができよう。

- [0412] 以下において、参考製造例1はスキームr3中の中間体r1の製造例を示すものであり、参考製造例2はスキームr4中の中間体r2の製造例を示すものである。また、参考製造例3および4はスキームr5中の中間体r3およびr4の製造例を示すものである。
- [0413] <u>参考製造例1: 2-[(6、7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-5-メチルベンズアルデ</u> ヒド(中間体r1)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(113mg)、2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデ

ヒド(344mg)、および4ージメチルアミノピリジン(313mg)を、oージクロロベンゼン(5 ml)に懸濁させ、160℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣にクロロホルムを加えた。この有機層を、1Nー水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を157mg(収率96%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 46(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 44(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 10(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 45(s, 1H), 7. 49(m, 1H), 7. 57(s, 1H), 7. 83(d, J=1. 9Hz, 1H), 8. 51(d, J=1. 5Hz, 1H), 10. 28(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 324(M+1)+

[0414] <u>参考製造例2: 2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシベンゾエ酸(中間体r2)</u>

2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシーベンゾエ酸エチル(143 mg)、および水酸化リチウム(78mg)を、エタノール(10ml)と水(1ml)の混合溶媒に懸濁して、室温にて一晩撹拌した。次いでこれを減圧下において溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて、12規定塩酸で中和した。その後、クロロホルムで抽出した。このクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてその溶媒を留去することにより、表題の化合物を140mg(収率100%)得た。

[0415] <u>参考製造例3: [2-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メ</u> <u>トキシフェニル]エタノン(中間体r3)</u>

7—ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン(3.00mg)、5-メトキシ-2-アセ

トフェノン(6.7g)、および4ージメチルアミノピリジン(4.9g)を、oージクロロベンゼン(30ml)に懸濁し、180℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これをクロロホルムで抽出した。得られたクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトンーへキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を2.53g(収率59%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 42(s, 3H), 3. 82(s, 3H), 3. 98(s, 3 H), 5. 26(s, 2H), 6. 28(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 03-7. 08(m, 1H), 7. 23-7. 51(m, 9H), 8. 39(d, J=5. 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 430(M+1)

# [0416] <u>参考製造例4: 「2-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシ</u>フェニル]エタノン(中間体r4)

[2-(7-ベンジルオキシー6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル] エタノン(中間体r3)(2.52g)を、メタンスルホン酸(3.0ml)とトリフルオロ酢酸(50ml)との混合溶液に懸濁し、70℃にて0.5時間撹拌した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて、これを炭酸水素ナトリウム粉末を用いて中和した。その後、クロロホルムで抽出した。次いで、このクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトンーへキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を1.23g(収率62%)得た。

1H-NMR(DMSO-d。400MHz): δ 2.50(s,3H),3.91(s,3H),4.00(s,3H),6.35(d,J=5.2Hz,1H),7.34(m,3H),7.42(s,1H),7.61(s,1H),8.44(d,J=5.2Hz,1H),10.24(brs,1H),

質量分析値(ESI-MS, m/z): 338(M<sup>+</sup>-1)

#### [0417] 参考例の化合物の製造

下記のようにして本発明に従う化合物またはそれと近似する化合物を製造した。 なおここで、製造した化合物と、その製造に適用したスキームとの関係は下記の表 の通りであった。 [0418] <u>表r-1:</u>

スキーム 化合物

r2 : r1~r5, r12, r13, r15~r17, r19, r22,

r24, r26~r42, r57, r62~r72, r74, r75,

r77、r78、r161、r162、およびr425

r3 : r9~r11, r18, r43~56, r58~61, r73,

r166, r172, r181, r188~r192, r293,

r306~r311、およびr418~r420

r4 : r79~r114

r5 : r118~r160、r312~r409、およびr440~r469

r6 : r163

r7 : r7、およびr8

r8 : r6

r9 : r14

r10 : r20、およびr21

r11 : r23

r12 : r76、r165、r173、r174、およびr182~r187

r13 : r115~r117, r202, r203, r205, r206,

r208~r210, r214, r215, r217~r221,

r275、およびr276

[0419] 表r-2:

スキーム 化合物

r14 : r164, r167~r171, r294~r296, r298,

およびr302

r15 : r175∽r180

r16 : r200、およびr201

r17 : r204、r222、およびr280

r18 : r207

r19 : r211, r212, r216, r223~r255, r259,

r261~r267、r291、r434、およびr438

r20 : r213

r21 : r256~r258

r22 : r277

r23 : r278、およびr279

r24 : r281、r282、r284、およびr287~r289

r25 : r283, r285, r286, r290, r292, r421~

r424、r426~r428、r436、およびr439

r26 : r297

r27 : r299

r28 : r300

r29 : r301、r303、およびr304

r30 : r305

r31 : r410~r414

r32 : r415∽r417

r33 : r193∽r199

r34 : r260, r268~r274, r429~r433, r435,

およびr437

#### [0420] 製造スキーム

本発明による化合物に関連するある群の化合物は、それぞれ下記のスキームr1~r34に従って製造することができる。

なお、以下の参考例の製造スキームr1~r34の説明において、R1、R2等の置換 基の記号を使用するが、これらは、本明細書の参考例以外の記載における定義にか かわらず、この参考例中においては、参考例中の定義されたものを意味する。

#### [0421] スキームr1:

[化39]

[上記スキーム中、Xは、CHまたはNを表し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、一OR<sup>X基を表してもよい。ここで、RXは、</sup>水素原子、または一(CH<sub>2</sub>)mー  $R^{aX}$ を表す{ここで $R^{aX}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、飽和もしくは不飽和の3 ~6員の炭素環式基もしくは複素環式基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカ ルボニル基、または-NR<sup>bX</sup>R<sup>cX</sup>を表し、このときR<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は、同一または異なってい てもよく、水素原子、またはC1-6アルキル基(このC1-6アルキル基は、水酸基、酸 素原子、アミノ基、窒素原子もしくはC1-4アルキル基により置換されていてもよい)を 表し、R<sup>bX</sup>とR<sup>cX</sup>とは、それらが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽 和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種 原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていても よいC1-4アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基 、C1-4アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環 式基により置換されていてもよく、かつ、この複素環式基はさらに他の飽和もしくは不 飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基と縮合して二環式基を形成し てもよく、mは1~6の整数を表し、かつ、この基におけるアルキル鎖部分(CHom-は、水酸基、酸素原子、 $-OR^{dx}$ 基(ここで $R^{dx}$ はC1-4アルキル基またはC1-4アルキ ルカルボニル基を表す)、または、水酸基もしくはハロゲン原子により置換されていて

もよいC1-4アルキル基により置換されていてもよい}]。

# [0422] スキームr2:

[化40]

[上記スキーム中、Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

 $R^{20}$ ~ $R^{24}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-10アルキル基、C1-8アルコキシ基、C2-6アルケニル基、フェニルカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、 $R^{20}$ と $R^{21}$ 、または、 $R^{23}$ と $R^{24}$ とは、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、他の各置換基は、他の参考例の製造スキームにおいて定義された内容と同義である]。

[0423] 目的とする4-フェノキシキノリン誘導体、4-アニリノキノリン誘導体、または相当するキナゾリン誘導体は、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体を作用させることによって合成することができる。なお上記スキームr1において塩素化剤としては塩化ホスホリルが挙げられる。

### [0424] スキームr3:

[化41]

[上記スキーム中、X'はハロゲン原子を表し、

 $R^3$ ー $R^6$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1ー6アルキル基、C1ー10アルコキシ基、C2ー6アルケニルカルボニルオキシ基、C1ー4アルキルカルボニル基、C1ー4アルキルチオ基、またはフェニル基を表し、 $R^3$ と $R^4$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、および $R^5$ と $R^6$ とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、

 $R^7$ は、水素原子、C1-8アルキル基、C2-6アルケニル基、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、基 $-O-R^8$ 、または基 $-N(-R^9)R^{10}$ を表し(ここで $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、C1-10アルキル基、C2-8アルケニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員炭素環式基等を表す)、

他の各置換基は、他の参考例の製造スキームにおいて定義された内容と同義である]。

- [0425] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の3通9の経路(i)〜(iii)のいずれかにより合成することができる。
  - (i) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下

、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させることにより、目的とする化合物を合成することができる(上記工程(1))。

- (ii) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、オルトブロモフェノール誘導体または相当するオルトブロモアニリン誘導体と反応させ(上記工程(2))、次いで、金属塩基(例えばn-ブチルリチウム)を用いてブロム部位を極性転換し、発生したアニオンと酸クロリドを反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。
- (iii) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体と反応させる(上記工程(4))。次いで、そこにアルキル化剤(例えばメチルマグネシウムブロミド)を反応させて(上記工程(5))、生成したアルコールを酸化する(上記工程(6))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

# [0426] <u>スキームr4:</u>

[化42]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0427] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、オルトピドロキシ安息香酸エステル誘導体または相当するオルトアミノ安息香酸エステル誘導体を作用させ、エステル型の目的化合物を製造することができる(上記工程(1))。次いで、該エステル型の化合物をアルカリを用いて加水分解し(上記工程(2))、縮合剤(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)を用いてアミンと反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

# [0428] <u>スキームr5:</u>

[化43]

[上記スキーム中、Aは、本明細書の参考例以外の箇所において使用されるものと 同義であり、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0429] 用意した7一ベンジルオキシー4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、フェノール誘導体あるいは相当するアニリン誘導体を作用させる(上記工程(1))。次いで、この得られた中間体5−1に、酸を用いてベンジル基を脱保護して(上記工程(2))、得られた中間体5−2を塩基存在下アルキル化剤(例えば1ブロモー2ークロロエタン)と反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合

物を合成することができる。

# [0430] スキームr6:

[化44]

「上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である」。

[0431] 用意した4-キノロン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、臭素化剤(例えば臭化ホスホリル)を作用させる(上記工程(1))。次いで、金属塩基(例えばn-ブチルリチウム)を用いてブロム部位を極性転換して、発生したアニオンと酸クロリドを反応させる(上記工程(2))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

#### [0432] スキームr7:

[化45]

$$R^{20}$$
  $R^{21}$   $R^{20}$   $R^{22}$   $R^{20}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{23}$   $R^{23}$   $R^{23}$   $R^{23}$   $R^{20}$   $R^{20}$ 

[上記スキーム中、R<sup>61</sup>およびR<sup>62</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C1 −4アルキル基、C1−4アルコキシ基、C1−4アルコキシカルボニル基、またはフェニル基を表し、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0433] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中、例えば120~180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体を作用させ(上記工程(1))、次いで、Witting試薬またはHorner-Emmons試薬(これら試薬の例としては例えばリンイリドが挙げられる)と反応させる(上記工程(2))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

# [0434] スキームr8:

[化46]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0435] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中、例えば120~180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体を作用させて(上記工程(1))、次いで、アミン(R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NH)と反応させ、イミン形成後に還元する(上記工程(2))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

# [0436] <u>スキームr9:</u>

[化47]

$$R^{1-O}$$
  $R^{21}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{1-O}$   $R^{21}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{1-O}$   $R^{21}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{20}$   $R^{20}$   $R^{23}$   $R^{20}$   $R^{23}$   $R^{20}$   $R^{23}$   $R^{20}$   $R^{20}$ 

[上記スキーム中、 $R^{63}$ ー $R^{67}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、または $C_{1-4}$ アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0437] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例

えばo-ジクロロベンゼン) 中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、オルトニトロフェノール誘導体または相当するオルトニトロアニリン誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いで、ニトロ基を還元し(上記工程(ii))、フェニルボロン酸誘導体と反応させる(上記工程(iii))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

### [0438] <u>スキームr10:</u>

[化48]

$$R^{20}$$
  $R^{21}$   $R^{20}$   $R^{20}$   $R^{21}$   $R^{20}$   $R^{20}$ 

[上記スキーム中、 $R^{68}$ 〜 $R^{70}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-2}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-2}$ アルコキシカルボニル基または $C_{1-4}$ アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0439] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、5-ヒドロキシインドール誘導体または相当する5-アミノインドール誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いでそのアミノ基を、アルキル化剤(例えばヨウ化メチル)を用いてアルキル化するか、またはアシル化剤(例えば塩化アセチル)を用いてアシル化することにより(上記工程(ii))、目的とする化合物を合成することができる。

#### [0440] スキームr11:

[化49]

$$R^{20}$$
  $R^{21}$   $R^{20}$   $R^{21}$   $R^{22}$   $R^{22}$   $R^{21}$   $R^{22}$   $R^{22}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{25}$   $R^{25}$ 

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0441] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、3-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒド誘導体または相当する5-アミノ-2-ニトロベンズアルデヒド誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いでそのホルミル基を還元する(上記工程(ii))。次に、得られた化合物のニトロ基を還元して(上記工程(iii))、そこにカルボニル化剤(例えばトリホスゲン)を作用させる(上記工程(iv))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0442] <u>スキームr12:</u>

[化50]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0443] アニソール誘導体を、ルイス酸存在下酸クロリドと作用させ(上記工程(i))、そのメトキシ基を脱保護することによって(上記工程(ii))、上記の式(12-1)の化合物が得られる。

あるいは、フェノール誘導体を、アシル化剤(例えば塩化アセチル、無水酢酸)を用いてアシル化し(上記工程(iii))、次いでこれをルイス酸(例えばスカンジウムトリフルオロメタンスルホネート)を作用させることによって(上記工程(iv))、上記の式(12-1)の化合物が得られる。

次いで、この式(12-1)の化合物を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させることにより(上記工程(v))、目的とする化合物(例えば化合物r76等)を合成することができる。

さらに得られた化合物のアシル基を還元することによって(上記工程(vi))、目的とする化合物(例えば化合物r165)を合成することもできる。

### [0444] <u>スキームr13:</u>

[化51]

[上記スキーム中、 $R^{25}$ ー $R^{27}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-8アルコキシ基、C1-4アルキルカルボニル基、C1-4アルキルチオ基、またはフェニルカルボニル基を表し、 $R^{25}$ と $R^{26}$ 、および $R^{26}$ と $R^{27}$ はそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、

R<sup>28</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1-6アルキル基、C1-8 アルコキシ基、C1-4アルキルカルボニル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、飽和もしくは不飽和の3~8員の炭素環式基オキシ基、飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基カルボニル基または複素環式基カルボニル基、または、飽和または不飽和の3~8員の炭素環式基または複素環式基を表し、

R<sup>71</sup>は、メチル、エチル、フェニル、または2-ピリジルを表し、 R<sup>72</sup>は、水素原子、またはメチルカルボニルを表し、 他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。 [0445] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(i))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

あるいは、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180 ℃下、3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボアルデヒド誘導体または相当する3-アミノ-2 ーピリジンカルボアルデヒド誘導体を作用させ(上記工程(ii))、次いでアルキル化剤(例えばメチルマグネシウムブロミド)を反応させる(上記工程(iii))。

次に、得られたアルコール性化合物を酸化(例えば酸化剤として二酸化マンガンを用いる)する(上記工程(iv))ことにより、目的とする化合物(例えば化合物r117)を合成することができる。

あるいは、得られたアルコール性化合物の水酸基を、アルキル化剤(例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル)を用いてアルキル化するか、またはアシル化剤(例えば塩化アセチル、無水酢酸)を用いてアシル化することにより(上記工程(v))、別の目的とする化合物(例えば化合物r218等)を合成することができる。さらに、この化合物を還元(例えば還元剤として水素ガス/水酸化パラジウムを用いる)することにより(上記工程(vi))、さらに別の目的とする化合物(例えば化合物r214等)を合成することができる。

#### [0446] スキームr14:

[化52]

$$R^{21}$$
  $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{23}$   $R^{20}$   $R^{21}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{22}$   $R^{22}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{23}$   $R^{24}$   $R^{25}$   $R^{25}$ 

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0447] フェノール誘導体をヨウ素と作用させ(上記工程(i))、次いでそのアリルヨウ素を適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリーnーブチルー(2ーピリジル)ースズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3ーピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(ii))。これにより得られたフェノール誘導体を、4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0448] スキームr15:

[化53]

$$R^3$$
  $R^4$   $OH$   $X > 9$   $N$   $N$   $N^3$   $N^4$   $N$   $N^3$   $N^4$   $N^4$ 

[上記スキーム中、 $R^{73}$ は、水素原子、または、フェニル基により置換されていてもよい $C_1$  アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

- [0449] 2、5-ジヒドロキシフェニルケトン誘導体を、ベンジル化剤(例えばベンジルブロミド) と作用させ(上記工程(i))、得られたモノフェノール誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン) 中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、反応させる(上記工程(ii))。次いで、得られた化合物のベンジル基を適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)または還元により脱保護する(上記工程(iii))。得られた化合物のフェノール性水酸基をアルキル化剤(例えばヨウ化エチル)を用いてアルキル化する(上記工程(iv))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。
- [0450] <u>スキームr16:</u>

[化54]

[上記スキーム中、 $R^{74}$ ー $R^{77}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または、 $C_{1-4}$ アルキル基を表し、Qは例えば塩素; N, Oージメチルヒドロキシアミンを表し、それ以外の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

- [0451] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる:
  - (I) ヒドロキシナフタレンカルボン酸誘導体を、適当なカルボニル活性化剤(例えば塩化チオニル)と作用させ(上記工程(i))、得られた活性型カルボン酸誘導体をアルコールと反応させる(上記工程(ii))ことによってエステル誘導体を得る。次いでこのエステル誘導体を4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、反応させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。
  - (II) 上記工程(i)により得られた活性型カルボン酸誘導体を、アルキル化剤(例えば臭化メチルマグネシウム)と反応させる(上記工程(iv))ことによってケトン誘導体を得る。次いでこのケトン誘導体を4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばロージクロロベンゼン)中または無溶媒中において

、例えば120~180℃下、反応させる(上記工程(v))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

### [0452] スキームr17:

[化55]

$$R^{26}$$
  $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{20}$   $R^{20}$ 

[上記スキーム中、R<sup>80</sup>は、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルを表し、 他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0453] 2-ヒドロキシピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン 誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中におい て、例えば120~180℃下、作用させ(上記工程(i))、得られた化合物を、アルキル 化剤(例えばヨウ化エチル)を用いてアルキル化する(上記工程(ii))ことにより、目的と する化合物を得ることができる。

### [0454] スキームr18:

[化56]

[上記スキーム中、 $R^{81}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基を表し、Dは、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である。

[0455] 2-クロロピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導

体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させ(上記工程(i))、得られた化合物を求核試薬(例えばメタノール)と作用させる(上記工程(ii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

# [0456] <u>スキームr19:</u>

[化57]

$$R^{25}$$
  $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{25}$   $R^{27}$   $R^{27}$   $R^{20}$   $R^{25}$   $R^{27}$   $R^{27}$   $R^{20}$   $R^{20}$ 

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0457] 3-ヒドロキシピリジン誘導体を、適当な溶媒(例えばメタノール)中、ヨウ素と作用させ(上記工程(i))、得られた2-ヨードピリジン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(ii))。次いで、得られた化合物を適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリーn-ブチルー(2ーピリジル)-スズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0458] スキームr20:

[化58]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0459] 上記出発原料を、適当な酸化剤(例えば二酸化マンガン)と作用させ(上記工程(i))、次いで、得られた化合物に残ったヒドロキシ基を、適当なベンジル化剤(例えば塩化ベンジル)と作用させる(上記工程(ii))ことによって、中間体20-1を得ることができる。次に、中間体20-1をアルコキシアミンと作用させる(上記工程(iii))ことにより、対応するシアノピリジン誘導体を得ることができる。得られたシアノピリジン誘導体を、適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)、または適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)を用いて脱保護する(上記工程(iv))。得られたヒドロキシピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばの一ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(v))ことにより目的とする化合物を得ることができる。

[0460] <u>スキームr21:</u> [化59] WO 2005/080377 226 PCT/JP2005/002610

[上記スキーム中、R<sup>82</sup>およびR<sup>83</sup>は、水酸基;シアノ基;ハロゲン原子;C1-4アルコキシ基;フェニルオキシ基;C1-4アルキルカルボニル基;C1-4アルキル基もしくはC1-4アルキルカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基;C1-4アルキル基により置換されていてもよいアミノカルボニル基;または水酸基もしくは、ハロゲン原子により置換されていてもよいC1-4アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

- [0461] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる:
  - (I) スキームr20に従って得られた中間体20-1を、アルキン金属試薬(例えば1-プロピニルマグネシウムブロミド)と作用させ(上記工程(i))、次いで得られた化合物のヒドロキシ基を適当な酸化剤(例えばベンジル基)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体をヒドロキシアミンと作用させ(上記工程(iii))、得られた化合物に適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)を作用させる(上記工程(iv))ことによって、3-ヒドロキシー2-イソオキサゾイルピリジン誘導体を得ることができる。得られた3-ヒドロキシー2-イソオキサゾイルピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。
- [0462] (II) スキームr20に従って得られた中間体20-1を、アルキン金属試薬(例えば1-プロピニルマグネシウムブロミド)と作用させ(上記工程(i))、次いで得られた化合物のヒドロキシ基を適当な酸化剤(例えばベンジル基)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体をヒドラジンと作用させ(上記工程(vi))、得られた化合物にアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)を作用させる(上記工程(vii))ことによって、Nーアルキルピラゾール誘導体を得ることができる。得られたNーアルキルピラゾール誘導体に適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)を作用させて(上記工程(viii))、3ーヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。次いで得られた3ーヒドロキシピリジン誘導体に、4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばロージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(ix))ことにより目的とする化合物を得ることができる。
- [0463] スキームr22:

[化60]

$$R^{1-O}$$
  $R^{25}$   $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{26}$   $R^{27}$   $R^{27}$   $R^{28}$   $R^{27}$   $R^{28}$   $R^{29}$   $R^{29}$ 

[上記スキーム中、Qxは、ハロゲン原子、好ましくは塩素原子または臭素原子を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0464] 3-ヒドロキシー2ーメチルピリジン誘導体を4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(i))ことによって、キノリン誘導体を得ることができる。得られた化合物に対して、適当な塩基(例えばリチウムジイソプロピルアミド)を用いてカルバニオンを発生させ、生成したカルバニオンをハロゲン化剤(例えばN-ブロモスクシイミド)と作用させ(上記工程(ii))、次いでアミンと作用させる(上記工程(iii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

# [0465] <u>スキームr23:</u>

[化61]

[上記スキーム中、Eは少なくともいずれか1つが窒素原子等の異種原子であって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、

R<sup>86</sup>〜R<sup>89</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC<sub>1-4</sub>アルキル基を表し、 他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

- [0466] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる:
  - (I) 3-ヒドロキシー2-メチルキノリン誘導体を、適当な酸化剤(例えば二酸化ゼレン)と作用させ(上記工程(i))、生成したアルデヒド誘導体を金属アルキル化剤(例えばメチルマグネシウムブロミド)と作用させる(上記工程(ii))。次いで、得られたアルコール性化合物を、適当な酸化剤(例えば二酸化マンガン)を用いて酸化する(上記工程(iii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばのージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(vi))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。
- [0467] (II) 酸クロリド誘導体を、シリルエノールエーテル(例えば4ートリメチルシラニルオキシーペンター3-エン-2-オン)と作用させ(上記工程(iv))、次いで得られたケトン誘

導体に適当な塩基(例えば水酸化カリウム水溶液)を作用させる(上記工程(v))ことによって3ーヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた3ーヒドロキシキノリン誘導体に、4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(vi))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0468] スキームr24:

[化62]

[上記スキーム中、Eは、その少なくともいずれか1つが異種原子で(例えば窒素原子)あって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、

Tは、ハロゲン原子、好ましくは臭素原子を表し、かつ、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0469] アニリン誘導体を、クロロアセチルクロリドと作用させ(上記工程(i))、次いで得られたアミド誘導体に適当な塩基(例えば水酸化カリウム水溶液)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、2、3-ジヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2、3-ジヒドロキシキノリン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において

、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(iii))ことによって、2-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ヒドロキシキノリン誘導体を適当なハロゲン化剤(例えばテトラブチルアンモニウムブロミド)を作用させる(上記工程(iv))ことによって、2-ハロキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ハロキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリーnーブチルー(2-ピリジル)ースズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

## [0470] <u>スキームr25:</u>

[化63]

[上記スキーム中、Eは少なくともいずれか1つが窒素原子等の異種原子であって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、かつ、スキーム中の他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0471] アニリン誘導体を、ピバロイルクロリドと作用させて(上記工程(i))、アミド誘導体を得る。次いで得られたアミド誘導体に適当なアルキルリチウム(例えばnーブチルリチウム)を作用させ、生じたアニオンにアシル化剤(例えばN, Nージメチルホルムアミド)を作用させた後(上記工程(ii))、そのピバロイル基を適当な酸(例えば塩酸)を用いて

脱保護する(上記工程(iii))。これにより、o-アシルアニリン誘導体を得ることができる。得られたo-アシルアニリン誘導体に、メチルケトン誘導体を作用させ(上記工程(iv))、次いで生成した3-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

# [0472] <u>スキームr26:</u>

[化64]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0473] 6ーベンジルオキシー4ークロロキノリン誘導体を、適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)と作用させ(上記工程(i))、得られた6ーヒドロキシキノリン誘導体を、4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0474] スキームr27:

[化65]

WO 2005/080377 233 PCT/JP2005/002610

「上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である」。

「0475」 7-ベンジルオキシー4-クロロキノリン誘導体を、適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)と作用させ(上記工程(i))、次いで生じたアルコールにトリフルオロメタンスルホン酸酸無水物を作用させる(上記工程(ii))ことによって、トリフルオロメタンスルホネート誘導体を得ることができる。得られたトリフルオロメタンスルホネート誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリーn-ブチルー(2-ピリジル)-スズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させ(上記工程(iii))、得られた化合物を適当な酸化剤(例えば2、3-ジクロロ-5、6-ジシアノ-1、4-ベンゾキノン)と作用させる(上記工程(iv))ことによってキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られたキノリン誘導体に、適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(v))ことによって、6-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばの-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば12の~180℃下、作用させる(上記工程(vi))ことによって、目的とする化合物を得ること

ができる。

#### [0476] スキームr28:

[化66]

[上記スキーム中、R<sup>90</sup>~R<sup>92</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキルカルボニル、C1-2アルコキシカルボニル基またはC1-4アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0477] 4--外キシベンズアルデヒド誘導体を、ジメトキシアルキルアミン誘導体と作用させ(上記工程(i))、得られたイミン誘導体に適当なルイス酸(例えば四塩化チタン)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、6-メトキシイソキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-メトキシイソキノリン誘導体を、適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(iii))ことにより、6-ヒドロキシイソキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(iv))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0478] スキームr29:

[化67]

「上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である」。

3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド誘導体を、ジメトキシアルキルアミン誘導体と作用させ(上記工程(i))、次いで得られたイミン誘導体に適当なルイス酸(例えば四塩化チタン)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、6-メトキシイソキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-メトキシイソキノリン誘導体を、適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(iii))ことによって、6-ヒドロキシイソキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(iv))。得られた化合物を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリーn-ブチルー(2-ピリジル)ースズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0479] スキームr30:

[化68]

WO 2005/080377 236 PCT/JP2005/002610

[上記スキーム中、R<sup>93</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキルカルボニル、C1-2アルコキシカルボニル基またはC1-4アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0480] 3-ヒドロキシ安息香酸誘導体にアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)を作用させる(上記工程(i))ことによって、3-アルコキシ安息香酸アルキル誘導体を得ることができる。得られた3-アルコキシ安息香酸アルキル誘導体に、適当な酸(例えば酢酸)存在下硝酸を作用させ(上記工程(ii))、次いで生成したニトロ基を適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)を用いて還元する(上記工程(iii))ことによって、アニリン誘導体を得ることができる。得られたアニリン誘導体のアミノ基に対して、アルキルアミドを作用させ(上記工程(iv))、ついで適当なハロゲン化剤(例えばオキシ塩化リン)を作用させる(上記工程(v))ことによって、4-クロロキナゾリン誘導体を得ることができる。次に、得られた4-クロロキナゾリン誘導体に適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)を用いて還元し(上記工程(vi))、次いで適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(vii))ことによって、6-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキナゾリン誘導体を4-クロロキノリン誘導体

または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(viii)) ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0481] スキームr31:

[化69]

「上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である」。

[0482] 7-ベンジルオキシー4ークロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体を、 適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)と作用させ(上記工程(i))、次 いで生じたアルコールにトリフルオロメタンスルホン酸酸無水物を作用させる(上記工程(ii))ことによって、トリフルオロメタンスルホネート誘導体を得ることができる。得られたトリフルオロメタンスルホネート誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アミンまたはアルケンと反応させる(上記工程(iii))。得られた化合物に対して、適当な溶媒(例えばoージクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させる(上記工程(iv))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0483] スキームr32:

[化70]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

6-ベンジルオキシー4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させる(上記工程(i))。次いで、得られた化合物に、適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、6-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、アルキル化剤(例えば1-ブロモー2-クロロエタン)と反応させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0484] スキームr33:

[化71]

[上記スキーム中、 $R^{3a}$ ー $R^{6a}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-6アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0485] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いで得られた化合物にアミン誘導体を作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

### [0486] スキームr34:

[化72]

[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

- [0487] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる:
  - (I) フルフラール誘導体に対して、アルキル金属試薬(例えばフェニルマグネシウムブロミド)を作用させて(上記工程(i))、アルコール誘導体を得る。得られたアルコール誘導体を、適当な酸化剤(例えば二酸化マンガン)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。次いで、得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる(上記工程(iv))ことにより3ーヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。さらに、3ーヒドロキシピリジン誘導体に対して、4ークロロキノリン誘導体ま

たは相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン) 中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(v))こと によって、目的とする化合物を得ることができる。

[0488] (II) フラン誘導体に対して、アルキルリチウム試薬(例えばn-ブチルリチウム)を作用させ、次いでアシル化剤(例えば塩化ベンゾイル)を作用させる(上記工程(iii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる(上記工程(iv))ことにより3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。次いで得られた3-ヒドロキシピリジン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

#### [0489] 化合物r1~r469

参考例である化合物r1~r469は、上記したように、スキームr1~r34に従うことにより製造することができる。また、製造にあたっては、WO2004/018430を参照して製造することもできる。これらの化合物のうち、典型例については、以下に化合物名と実際に製造した化合物の実測データを示した。

- [0491] <u>化合物r6: 6, 7-ジメトキシ-4-[4-メチル-2-(ピペリジノメチル)フェノキシ]キノリ</u> <u>ン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  1. 25-1. 49(m, 6H), 2. 30-2. 38(m, 4H), 2. 40(s, 3H), 3. 39(s, 2H), 4. 06(s, 6H), 6. 30(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 14(dd, J=1. 7Hz, 8. 0Hz, 1H), 7. 39(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 61(s, 1H), 8. 44(d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):393(M+1) $^{+}$ 

[0492] <u>化合物r7: 6, 7-ジメトキシー4-{4-メトキシー2-[(E)-2-フェニルー1-エテニル]フ</u> <u>ェノキシ}キノリン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  3. 85(s, 3H), 4. 00(s, 3H), 4. 01(s, 3H), 6. 29(d, J=5. 4Hz, 1H), 6. 84(dd, J=3. 2Hz, 9. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 06(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 11-7. 28(m, 7H), 7. 43(s, 1H), 7. 61(s, 1H), 8. 38(d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):414(M+1) $^{+}$ 

[0493] <u>化合物r9: 1-{2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-5-メチルフェニル}-1-</u> プロパノール

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 0. 92(t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 80(m, 2H), 2 . 42(s, 3H), 3. 99(s, 3H), 4. 02(s, 3H), 4. 75(t, J=6. 3Hz, 1H), 6. 24(d, J=5. 4Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 14(dd, J=2. 2Hz, 8. 0Hz, 1H), 7. 32(s, 1H), 7. 53(s, 1H), 7. 54(d, J=1. 9Hz, 1H), 8. 13(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):354(M+1)+

[0494] <u>化合物r14: N-「2-「(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-5-メチルフェニル]-</u> N-フェニルアミン

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 35(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 5. 77(s, 1H), 6. 51(d, J=5. 4Hz, 1H), 6、76(m, 1H), 6. 96(m, 1H), 7. 01(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 05(m, 2H), 7. 23-7. 27(m, 3H), 7. 43(s, 1H), 7. 54(s, 1H), 8. 46(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):387(M+1) $^{+}$ 

[0495] 化合物r20: 6, 7ージメトキシー4ー[(1ーメチルー5ーインドリル)オキシ]キノリン  $^{1}$ HーNMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$  3. 86(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 6. 39(d, J=5. 5Hz, 1H), 6.50(d, J=3.1Hz, 1H), 7. 06(dd, J=2.4Hz, 8. 6Hz, 1H), 7.15(d, J=3.1Hz, 1H), 7.39(d, J=8.5Hz, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 43(d, J=2.4Hz, 1H), 7. 6、7(s, 1H), 8. 43(d, J=5. 5Hz, 1H) 質量分析値(FD-MS, m/z):334(M<sup>+</sup>)

[0496] <u>化合物r23: 6-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-1, 4-ジヒドロ-2H-3、1-</u> <u>ベンゾオキサジン-2-オン</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 4. 06(s, 3H), 4. 09(s, 3H), 5.36(s, 2H), 6. 47(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 00(s, 1H), 7. 04(d, J=8. 5Hz, 1H), 7.14(d, J=8.3Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.53(s, 1H), 8.53(m, 1H), 9. 13(s, 1H) 質量分析値(FD-MS, m/z):352(M<sup>+</sup>)

[0497] <u>化合物r76: {2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-4、5-ジメチルフェニル}(</u> フェニル)メタノン塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2. 43 (s, 3H), 3. 93(s, 3H), 4. 12(s, 3H), 6. 65 (d, J=6. 6Hz, 1H), 7. 11(s, 1H), 7. 13(s, 1H), 7. 36 (dd, J=7. 6Hz, 7. 6Hz, 2H), 7. 49(s, 1H), 7. 51(dd, J=7. 3Hz, 7. 3Hz, 1H), 7. 66 (d, J=7. 1 Hz, 2H), 8. 06(s, 1H), 8. 42(dd, J=6. 6Hz, 6 . 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):414(M-HCl+1)+

[0498] <u>化合物r79: メチル 3-「(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ</u>]ナフタレン-2-カル ボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 57(s, 3H), 4. 01(s, 6H), 6. 28(d, J= 5. 4Hz, 1H), 7. 46-7. 61(m, 5H), 7. 77(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 93(d, J= 8. 0Hz, 1H), 8. 37(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 59(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):390(M+1)<sup>+</sup>

質量分析値(ESI-MS, m/z):297(M+1)+

[0500] <u>化合物r117: 1-{[3-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-6-メチル-2-ピリジ</u> ル}-1-エタノン  $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 63(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 28(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 40(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 46(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 57(s, 1H), 8. 47(d, J=5. 2Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):339(M+1)<sup>+</sup>

[0501] <u>化合物r118: 4-(2-アセチル-4-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリル 4</u> -モルホリンカルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 42(s, 3H), 3. 29(m, 4H), 3. 60(m, 4 H), 3. 82(s, 3H), 3. 95(s, 3H), 6. 32(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 02-7. 09(m, 2H), 7. 36(d, J=2. 8Hz, 1H), 7. 54(s, 1H), 7. 87(s, 1H), 8. 43(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):453(M+1)+

- [0502] <u>化合物r163: エチル 2-「(6, 7-ジメトキシー4-キノリル)カルボニル</u>]ベンゾエート

  <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 01(t, J=7. 1Hz, 3H), 3. 98(q, J=7. 1 Hz, 2H), 4. 07(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 7. 07(d, J=4. 6Hz, 1H), 7. 51(s, 1H), 7. 53(dd, J=1. 4Hz, 7. 3Hz, 1H), 7. 64(m, 1H), 7. 66(m, 1H), 8 . 02(m, 1H), 8. 33(s, 1H), 8. 69(d, J=4. 6Hz, 1H)

  質量分析値(ESI-MS, m/z):366(M+1)<sup>+</sup>
- [0503] <u>化合物r164: 4-(2-ヨード-4、5-ジメチル-フェノキシ)-6、7-ジメトキシーキノリン</u>  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 25(s, 3H), 2. 28(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 6. 32(d, J=5. 4Hz, 1H), 6. 97(s, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 61(s, 1H), 7. 68(s, 1H), 8. 48(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):436(M+1)  $^{+}$
- [0504] <u>化合物r175: 1-[5-ベンジルオキシ-2-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-エタノン</u>

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3},\ 400MHz): \delta\ 2.\ 41(s,\ 3H),\ 3.\ 97(s,\ 6H),\ 5.\ 06(s,\ 2H)$  , 6. 31(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 13(dd, J=8. 8Hz, J=3. 2Hz, 1H), 7. 25–7. 41(m, 6H), 7. 45(d, J=3. 2Hz, 1H), 7. 49(s, 1H), 8. 41(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):430(M+1)+

[0505] <u>化合物r178: 1-[2-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-5-エトキシーフェニル]-エタノン</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 38(t, J=6. 8Hz, 3H), 2. 41(s, 3H), 3. 98(s, 6H), 4. 04(q, J=6. 8Hz, 2H), 6. 30(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 00-7. 07(m, 2H), 7. 34(d, J=2. 8Hz, 1H), 7. 36(s, 1H), 7. 49(s, 1H), 8. 41(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):368(M+1)+

[0506] <u>化合物r193: {1-[2-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-4、5-ジメチル</u>フェニル]-エチリデン<u>ト</u>ヒドラジン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 96(s, 3H), 2. 27(s, 3H), 2. 31(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 5. 17(brs, 2H), 6. 38(d, J=5. 4Hz, 1H), 6. 91(s, 1H), 7. 37(s, 1H), 7. 45(s, 1H), 7. 56(s, 1H), 8. 44(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):388(M+Na)+

[0507] <u>化合物r200: 1-「3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-ナフタレン-2-イ</u>ル]-エタノン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 60(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 46(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 46(s, 1H), 7. 51-7. 62(m, 4H), 7. 77(d, J=8Hz, 1H), 7. 99(d, 7. 6Hz, 1H), 8. 44(s, 1H), 8. 49(d, J=5. 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):374(M+1)+

[0508] <u>化合物r204: 4-(2-シクロペンチルオキシーピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリン</u>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1. 23–1. 81 (m, 8H), 4. 06 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 5. 43 (m, 1H), 6. 31 (d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 95 (dd, J=1. 1, 7. 6 Hz, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 49 (m, 1H), 7. 58 (s, 1H), 8. 10 (m, 1H), 8. 4 6 (d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):367(M+1)+

- [0509] <u>化合物r207: 6、7ージメトキシー4ー(6ーメトキシーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリン</u>  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  3. 89(s, 3H), 3. 96(s, 3H), 3. 97(s, 3H), 6. 31(d, J=5. 2Hz, 1H), 6. 76(d, J=9. 2Hz, 1H), 7. 31-7. 39(m, 2H), 7. 47(s, 1H), 8. 02(d, J=2. 8Hz, 1H), 8. 41(d, J=5. 2Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):313(M+1) $^{+}$
- [0510] <u>化合物r211: 4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  3. 99(s, 3H), 4. 00(s, 3H), 6. 27(d, J=5 . 6Hz, 1H), 6. 95(dd, J=8. 4Hz, 3. 6Hz, 1H), 7. 37-7. 50(m, 3H), 8. 47(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):875(2M+Na)+

[0511] <u>化合物r213: 3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-6-メチルーピリジン-2-カルボニトリル</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 65(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 54(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 41(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 44(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 46(s, 1H), 7. 46(s, 1H), 8. 59(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):344(M+Na)<sup>+</sup>

[0512] <u>化合物r223: 6、7-ジメトキシ-4-(6-メチル-2-フェニルーピリジン-3-イルオキ</u> <u>シ)-キノリン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 69(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 39(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 22-7. 59(m, 5H), 7. 65-7. 70(m, 2H), 7. 81-7. 84(m, 2H), 8. 42(dd, J=2. 0, 5. 6Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):373(M+1) $^{+}$ 

[0513] <u>化合物r256: 4-[2-(1、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-ピリ</u> <u>ジン-3-イルオキシ]-6、7-ジメトキシ-キノリン</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 13(s, 3H), 2. 71(s, 3H), 3. 75(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 6. 33(d, J=5. 4Hz, 1H), 6. 41(s, 1H), 7.

17(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 39(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 65(s, 1H), 8. 42(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):413(M+Na)+

- [0514] <u>化合物r260: 4-[2-(4、5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5、6-ジメチルーピリジ</u> <u>ン-3-イルオキシ]-6、7-ジメトキシーキノリン</u>
  - $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 13(s, 3H), 2. 27(s, 3H), 2. 35(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 6. 33(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 33(s, 1H), 7. 45(s, 1H), 7. 71(s, 1H), 8. 42(d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):444(M+Na) $^{+}$
- [0515] <u>化合物r277: 「3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イルメ</u> <u>チル]-ジイソプロピル-アミン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  0. 91-0. 95(m, 12H), 3. 06(m, 2H), 4. 05(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 4. 10(s, 2H), 6. 48(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 46(s, 1H), 7. 54(m, 1H), 7. 61(s, 1H), 7. 70-7. 73(m, 2H), 7. 73(s, 1H), 8. 17(d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 51(d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):446(M+1) $^{+}$ 

- [0516] <u>化合物r278: 1-「3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イル</u> <u>]-エタノン</u>
  - $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 70(s, 3H), 3. 99(s, 6H), 6. 30(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 42(s, 1H), 7. 53-7. 66(m, 2H), 7. 76(m, 2H), 7. 90(s, 1H), 8. 16(d, J=9. 2Hz, 1H), 8. 41(d, J=5. 2Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):375(M+1) $^{+}$
- [0517] <u>化合物r281: 4-(2-ブロモーキノリン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシーキノリン</u>  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  4. 05(s, 6H), 6. 44(d, J=5. 2Hz, 1H), 7 . 50(s, 1H), 7. 54-7. 65(m, 2H), 7. 70-7. 79(m, 2H), 7. 89(s, 1H), 8 . 11(d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 51(d, J=5. 2Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):411(M+1)  $^{+}$
- 「0518」 化合物r283: 6、7-ジメトキシ-4-(2-フェニル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  4. 02(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 47(d, J=5 . 1Hz, 1H), 7. 32-7. 36(m, 3H), 7. 41(s, 1H), 7. 50(s, 1H), 7. 59(m, 1H), 7. 76(m, 1H), 7. 80(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 95-7. 98(m, 3H), 8. 2 4(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 45(d, J=5. 1Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):409(M+1)<sup>+</sup>

[0519] <u>化合物r284: {3-[3-(6、7-ジメトキシーキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イル}ーフェニル}-メタノール</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 86(s, 3H), 3. 95(s, 3H), 4. 56(s, 2H), 6. 24(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 16-7. 24(m, 3H), 7. 42(s, 1H), 7. 49(m, 1H), 7. 68(m, 2H), 7. 80(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 84(s, 1H), 8. 01(s, 1H), 8. 12(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):437(M-1)

- [0520] 化合物r297: 6、7-ジメトキシー4-(7-メトキシーキノリンー6-イルオキシ)ーキノリン  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  3. 93(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 4. 07(s, 3H) 
  , 6. 38(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 34(dd, J=4. 4, 8. 3Hz, 1H), 7. 45(s, 1H) 
  , 7. 56(s, 1H), 7. 63(s, 1H), 7. 63(s, 1H), 8. 05(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 48(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 88(dd, J=1. 4, 4. 4Hz, 1H) 
  質量分析値(ESI-MS, m/z):363(M+1) $^{+}$
- [0521] 化合物r299: 6、7—ジメトキシー4—(7—7ェニルーキノリンー6—4ルオキシ)ーキノリン  $^1$ H—NMR(CDCl $_3$ , 400MHz):  $\delta$  4. 01(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 6. 47(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 23—7. 32(m, 3H), 7. 38(s, 1H), 7. 44—7. 47(m, 2H), 7. 61—7. 63(m, 3H), 8. 12(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 30(s, 1H), 8. 43(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 97(dd, J=1. 7, 4. 2Hz, 1H) 質量分析値(ESI—MS, m/z):409(M+1)  $^+$

[0522] <u>化合物r300: 6、7-ジメトキシ-4-(7-メチル-イソキノリン-6-イルオキシ)-キノリ</u> <u>ン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  2. 37(s, 3H), 3. 96(s, 3H), 3. 99(s, 3H), 6. 35(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 36(s, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 47(m, 2H), 7

. 86(s, 1H), 8.41(d, J=5.6Hz, 1H), 8.44(d, J=5.2Hz, 1H), 9.15(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):347(M+1)+

[0523] <u>化合物r301: 4-(7-ブロモ-イソキノリン-6-イルオキシ)-6、7-ジメトキシ-キノリ</u> <u>ン</u>

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  3. 97(s, 3H), 3. 99(s, 3H), 6. 44(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 49(m, 3H), 8. 32(s, 1H), 8. 50(m, 2H), 9 . 17(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):412(M+1)+

[0524] <u>化合物r303: 6、7ージメトキシー4ー(7ーピリジンー2ーイルーイソキノリンー6ーイルオキシ)ーキノリン</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3. 93(s, 3H), 3. 97(s, 3H), 6. 27(d, J=5 . 2Hz, 1H), 7. 12(m, 1H), 7. 34(s, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 51(m, 3H), 7 . 71(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 40(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 49(d, J=6. 0Hz, 1H ), 8. 52(s, 1H), 8. 60(d, J=4. 4Hz, 1H), 9. 31(s, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):432(M+Na)<sup>+</sup>

- [0526] <u>化合物r320: 1-{2-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イループロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-4、5-ジメチル-フェニル}-エタノン 塩酸塩</u>

  <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>2</sub>OD, 400MHz): δ 2. 25-2. 55(m, 11H), 3. 22(m, 2H), 3.

49(m, 2H), 3. 67(d, J=12. 0Hz, 2H), 3. 86(t, J=12. 0Hz, 2H), 4. 02-4. 18(m, 5H), 4. 47(m, 2H), 6. 76(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 22(s, 1H), 7. 52(s, 1H), 7. 84(s, 1H), 7. 92(s, 1H), 8. 60(d, J=5. 2Hz, 1H)
質量分析値(ESI-MS, m/z):465(M+1-2HCl)<sup>+</sup>

[0527] <u>化合物r351: 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 66(s, 3H), 4. 07(s, 3H), 5. 35(s, 2H), 6. 37(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 29–7. 37(m, 1H), 7. 37–7. 44(m, 2H), 7. 49–7. 57(m, 4H), 7. 61(s, 1H), 7. 72(ddd, J=1. 5, 6. 8, 8. 3Hz, 1H), 7. 75(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 80(s, 1H), 8. 10(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 48(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析值(ESI-MS, m/z):423(M+1)+

[0528] <u>化合物r352: 6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン-7-オ</u> <u>-ル</u>

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 2. 54(s, 3H), 3. 93(s, 3H), 6. 43(d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 31(s, 1H), 7. 52-7. 62(m, 2H), 7. 73(dd, J=7. 1, 7. 1Hz, 1H), 7. 92(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 13(s, 1H), 8. 40(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):333(M+1)+

[0529] <u>化合物r383: 6ーメトキシー4ー(2ーメチルーキノリンー3ーイルオキシ)ー7ーオキシラニ</u> ルメトキシーキノリン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 66(s, 3H), 2. 83–2. 89(m, 1H), 2. 94 –3. 01(m, 1H), 3. 49–3. 57(m, 1H), 4. 06(s, 3H), 4. 21(dd, J=5. 6, 1 1. 2Hz, 1H), 4. 46(dd, J=3. 4, 11. 5Hz, 1H), 6. 38(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 55(dd, J=7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 60(s, 1H), 7. 69–7. 80 (m, 2H), 7. 82(s, 1H), 8. 10(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 50(d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):389(M+1)+

[0530] <u>化合物r384: 3-[6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン-7</u> -イルオキシ]-プロパン-1、2-ジオール

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 65(s, 3H), 3. 86-3. 97(m, 2H), 4. 04 (s, 3H), 4. 22-4. 35(m, 2H), 4. 39(dd, J=3. 9, 9. 8Hz, 1H), 6. 41(d, J

=5. 4Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 6, 7. 6Hz, 1H), 7. 57(s, 1H), 7. 60(s, 1 H), 7. 72(d, J=7. 1Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 83(s, 1H), 8. 11(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 50(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):407(M+1)<sup>+</sup>

[0531] <u>化合物r410: [6-メトキシー4-(2-メチルーキノリン-3-イルオキシ)ーキノリン-7-イ</u>ル]-(2-モルホリン-4-イルーエチル)-アミン

 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ , 400MHz):  $\delta$  2. 53(s, 3H), 2. 68(s, 3H), 2. 76(m, 2H), 3. 38(m, 2H), 3. 76(m, 4H), 4. 04(s, 3H), 5. 41(m, 1H), 6. 28(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 08(s, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 53(m, 1H), 7. 68-7. 74(m, 2H), 7. 76(s, 1H), 8. 09(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 42(d, J=5. 4Hz, 1H) 質量分析値(ESI-MS, m/z):445(M+1) $^{+}$ 

[0532] <u>化合物r415: 6―ベンジルオキシー7―メトキシー4―(2―メチル―キノリン―3―イルオキシ)ーキノリン</u>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 61 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 5. 32 (s, 2H), 6. 41 (d, J=5. 1Hz, 1H), 7. 22–7. 40 (m, 3H), 7. 44–7. 58 (m, 4H), 7. 61 (s, 1H), 7. 67–7. 76 (m, 3H), 8. 09 (d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 51 (d, J=5 . 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):423(M+1)+

[0533] <u>化合物r416: 6-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-7-メトキシ-4-(2-メチル-</u> キノリン-3-イルオキシ)-キノリン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 2. 62(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 4. 39–4. 54(m, 4H), 6. 36(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 08(s, 1H), 7. 15(s, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 50–7. 59(m, 2H), 7. 68–7. 78(m, 3H), 7. 79(s, 1H), 8. 10(d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 51(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):449(M+Na)+

### [0534] 評価試験

試験例1A: TGF B シグナル阻害作用(インビトロ試験)

J. Boil .Chem., 273, 21145-21152(1998)に記載の方法に準じて、本発明による化

合物のTGFβシグナル抑制作用を評価した。

具体的には、ルシフェラーゼ遺伝子の上流に、プロモーターとしてTGF β シグナル 伝達因子であるSmadの結合配列をタンデムに4個繋げたものをレポーター遺伝子(( SBE)4-Luc)として用いた。このレポーター遺伝子を、ヒト肺ガン上皮細胞(A549)( ATCCより入手可能)に導入して、安定的に発現可能な細胞株を構築した。

この細胞に、被験化合物と、 $TGF \beta - 1$  (2ng/ml)とを添加して4時間培養した。なおここで被験化合物としては、前記例において合成した本発明による化合物をそれぞれ使用した。培養後、細胞のルシフェラーゼ活性を化学発光法(Steady Glo(商標) Luciferase assay system、プロメガ株式会社より入手可能)により測定した。

同様にして、コントロールとして、TGF β のみを添加して細胞を培養した場合と、T GF β および被験化合物のいずれも添加しないで培養した場合とについてもルシフ ェラーゼ活性を測定した。

[0535] これらの測定結果に基づいて、下記の式に従ってTGF  $\beta$  阻害率(%)を算出した。 TGF  $\beta$  阻害率(%) =  $(A-B)/(A-C) \times 100$ 

[式中、A、BおよびCはそれぞれ下記を意味する:

A:  $TGF \beta 1$ を添加し、かつ被験化合物は添加しない場合におけるルシフェラーゼ活性 (Relative Luciferase unit)

B: TGF β 1 および被験化合物の両方を添加した場合におけるルシフェラーゼ 活性 (Relative Luciferase unit)

C: TGF β 1 および被験化合物を共に添加しない場合におけるルシフェラーゼ 活性(Relative Luciferase unit)]

[0536] 試験は、被験化合物の濃度 $3\mu$  Mおよび $10\mu$  Mの場合についてそれぞれ行った。 一定の被験化合物については、被験化合物濃度 $1\mu$  Mの場合についても試験を行った。

結果は、表1Aに示されるとおりであった。

結果に示されるように、本発明による化合物がTGF β の作用に拮抗する活性を有することが明らかとなった。

[0537] 試験例1B: TGF β シグナル阻害作用(インビトロ試験)

試験例1Aと同様にして、参考例の化合物についても、化合物のTGF  $\beta$  シグナル 抑制作用を評価した。

結果は、表1Bに示されるとおりであった。

[0538] <u>表A:</u>

[表1]

化合物	化合物名	実測分子量
178	2- [6-メトキシー4-(2-フェニルー [1、 8] ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7 -イルオキシ] -エタノール	462 (M+Na) +
179	イルオキシ] - エタノール 4-(6-エチルー[2、2'] ビピリジニル-3- イルオキシ)-6-メトキシーキノリン-7-カルボン酸アミド	423 (M+Na) +
180	3-(2-tert-ブチルーチエノ $[3, 2-b]$ ピリジンー $7-4$ ルオキシ) $-6-x$ チルー $[2, 2']$ ビピリジン	412 (M+Na) +
181	2 - [4 - (6 - エチル - [2、2'] ビピリジニル - 3 - イルオキシ) - キノリン - 6 - イルオキシ] - エタノール	410 (M+Na) +
182	酢酸 2ー[4ー(6ーエチルー[2、2']ビピリ ジニルー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーイルオキ シ]ーエチル エステル	452 (M+Na) +
183	3-(6-ベンジルオキシーキノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2、2']ビピリジン	456 (M+Na) +
184	4-(6-エチルー[2、2'] ビピリジニルー3-	366 (M+Na) +
185	イルオキシ)ーキノリンー6ーオール 6ークロロー4ー(6ーエチルー [2、2'] ビピリ ジニルー3ーイルオキシ)ーキノリンー7ーカルボン 酸アミド	427 (M+Na) +
186	酢酸 4-(6-エチルー[2、2'] ビピリジニル -3-イルオキシ)-キノリンー6-イル エステル	408 (M+Na) +
187	メタンスルホン酸 4-(6-エチルー[2、2'] ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イ ル エステル	444 (M+Na) +
188	6、7-ジメトキシー4-(6-メチルー2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	397 (M+Na) +
189	1 - {2 - [4 - (6 - エチル - [2、2'] ビピリジニル - 3 - イルオキシ) - キノリン - 6 - イルオキシ] - エチル} - 3 - プロピル - ウレア	494 (M+Na) +
190	6-ベンジルオキシー4-(6-エチルー2-ピリミジンー2-イルーピリジンー3-イルオキシ)-キノリン	457 (M+Na) +
191	4 - (6 - エチル - 2 - ピリミジン - 2 - イルーピリ ジン - 3 - イルオキシ) - キノリン - 6 - オール	343 (M-1) -
192	2- [4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	411 (M+Na) +
193	6-ベンジルオキシー4-(6-エチルー2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸アミド	500 (M+Na) +
194	4 - (6-エチルー2-ピリミジンー2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-6-ヒドロキシーキノリン-7-カルボン酸アミド	386 (M-1) -
200	2- [4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリ	411 (M+Na) +
201	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール	329 (M-1) -

化合物	化合物名	実測分子量
202	2- [4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ) -キノリン-6-イルオキシ] -エタノール	397 (M+Na) +
203	Nー{2- [4- (6-エチル-2-ピリミジン-2- イルーピリジン-3-イルオキシ) ーキノリン-6- イルオキシ] -エチル}-メタンスルホン酸アミド	488 (M+Na) +
204	2- [4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ) -キノリン-6-イルオキシ] -エチルアミン	410 (M+Na) +
205	2- [4-(6-メチル-[2、2'] ビピリジニル -3-イルオキシ) -キノリン-6-イルオキシ] - エタノール	374 (M+1) +
206	酢酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	453 (M+Na) +
207	2、2ージメチループロパン酸 2ー [4ー(6ーエチルー2ーピリミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)ーキノリンー6ーイルオキシ]ーエチルエステル	495 (M+Na) +
208	(S) -2-アミノ-3-メチルーブタン酸 2- [4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	510 (M+Na) +
209	4 - (6 - メチルー2 - ピリミジンー2 - イルーピリジンー3 - イルオキシ) - 6 - (2 - モルホリンー4 - イルーエトキシ) - キノリン	466 (M+Na) +
210	6-(3-クロロープロポキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	429 (M+Na) +
211	2-(メチル-{3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロピル}-アミノ)-エタノール	468 (M+Na) +
212	4 - (6 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イループロポキシ) - キノリン	478 (M+Na) +
213	6-シクロブチルメトキシー4-(6-メチルー2- ピリミジンー2-イルーピリジンー3-イルオキシ) ーキノリン	421 (M+Na) +
214	6-(2、2-ジメチループロポキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3- イルオキシ)-キノリン 2、2-ジメチル-3-[4-(6-メチル-2-ピ	423 (M+Na) +
215	リミジンー2ーイルーピリジンー3ーイルオキシ)-  キノリンー6ーイルオキシ] ープロパンー1ーオール	439 (M+Na) +
216	6-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3- イルオキシ)-キノリン 4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリ	463 (M+Na) +
217	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸アミド	380 (M+Na) +

化合物	化合物名	実測分子量
218	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-6-[3-(4-ピリジン-2-イルーピペラジン-1-イル)-プロポキシ] ーキノリン	556 (M+Na) +
219	2- ({3- [4- (6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ) ーキノリン-6-イルオキシ] ープロピル}-フェニルーアミノ) ーエタノール	530 (M+Na) +
220	6- [3-(4-ベンジルーピペリジン-1-イル) -プロポキシ]-4-(6-メチル-2-ピリミジン -2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	568 (M+Na) +
221	2-(4-{3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-エタノール	523 (M+Na) +
222	3- [4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロパン-1-オール	411 (M+Na) +
223	エチルーメチルー $\{2-[4-(6-x+x+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+y+2-y+2-$	438 (M+Na) +
224	2、2-ジメチルーブタン酸 2- [4-(6-エチルー2-ピリミジンー2-イルーピリジンー3-イルオキシ)-キノリンー6-イルオキシ]-エチル エステル	509 (M+Na) +
225	2- [4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イルーピリジン-3-イルオキシ)-7-フルオローキノリン-6-イルオキシ]-エタノール	429 (M+Na) +

[0539] 表1A:

[表1A]

化合物	分子構造		β阻害率(	
10 170	カ 17番地	10uM	3uM	1uM
1		100	100	
2	Br N	100	100	
3	F F O N		99	79
4			100	94
5		100	79	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 百 初	刀丁	10uM	3uM	1uM
6		100	100	
7		100	100	
8		100	60	
9	NH <sub>2</sub> O	100	87	
10	NH <sub>2</sub>	100	100	

ルム畑	○伽 分子構造 TGFβ阻害率(%)		%)	
化合物	分子構造	10uM	3uM	1uM
11	Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	100	100	
12	HO CONTRACTOR OF THE PROPERTY	100	100	
13	CI N	100	99	
14	Br N	100	100	
15	F F F	100	99	

化合物	△乙楼'生	TGF β 阻害率(%)		
16 170	分子構造	10uM	3uM	1uM
16			100	97
17		100	98	
18		100	95	
19		100	100	
20		100	90	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 170	カ」1得起	10uM	3uM	1uM
21	H <sub>2</sub> N N	100	99	
22	H <sub>2</sub> N O		99	81
23		98	78	
24		99	90	
25	Br N	99	89	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
16 170	カナ特担	10uM	3uM	1uM
26		99	83	
27			100	89
28			100	96
29			100	89
30		99	84	

化合物	⇔∠楼浩	分子構造 TGF β 阻害率(%)		
16 日 170	カ」1得22	10uM	3uM	1uM
31		99	85	
32	Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	94	64	
33	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	99	86	
34		100	94	
35	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	95	

化合物			β阻害率(	
10 170	カ」特 <u></u>	10uM	3uM	1uM
37			100	98
38	Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	89	45	
39		99	88	
41		98	66	
43			84	45

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 170	刀 」 神足	10uM	3uM	1uM
44		99	82	
45		100	89	
46		100	100	
48			64	28
49		100	97	

1404	Δ.7. <del>†</del> ±'.±	TGF β 阻害率(%)		
化合物	分子構造 	10uM	3uM	1uM
50		100	98	
51		100	93	
52		100	96	
53	F N N		83	43
54	F F O N N	99	76	

化合物	分子構造 TGF β 阻害率			
16 170	グが特担	10uM	3uM	1uM
55		100	94	
56		100	99	
57	CI N N	100	75	
58	CI N	100	83	
59	F N N			93

化合物	<b>公乙楼</b> 选	TGFβ阻害率(%)		
16 170	分子構造 	10uM	3uM	1uM
60	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	76	
61		100	98	
62		100	99	
63		100	99	
65	O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	100	97	

化合物	分子構造 10.14		TGFβ阻害率(%)		
16 2 199	万丁博坦	10uM	3uM	1uM	
66	O O N N		100	97	
68	CI Z	91	43		
69	Br N	94	52		
70		95	61		
71		100	93		

化合物	分子構造		β阻害率(	%)
に口が	カ 」作起	10uM	3uM	1uM
72			99	81
73		80	26	
74		90	53	
75		98	84	
76		83	44	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
	カリ特足	10uM	3uM	1uM
77	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	99	93	
78	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	99	75	
81		100	97	
82	Br N N	67	25	
83	F N N N	99	92	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
84	CI	100	69	
85	Br N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	97	48	
86	CN	74	26	
88		100	90	
89		77	36	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 170		10uM	3uM	1uM
90	S N N N	68	22	
91	S N N N	100	97	
92			98	62
93		100	97	
95		85	40	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
IN THE		10uM	3uM	1uM
97		88	52	
98		100	94	
99	O T O O O O O O O O O O O O O O O O O O	92	76	
100		93	56	
101	F N	98	54	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
16 170	カナ構造	10uM	3uM	1uM
102	F N	92	45	
103	F CH <sub>3</sub>	100	99	
104	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	99	
105	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	100	
106	HO CH <sub>3</sub>	100	99	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
ルロ柳	カナ特地	10uM	3uM	1uM
107	N CH <sub>3</sub>	100	100	
108	NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100	96	
110	F CH <sub>3</sub>	100	100	
111	N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	84	43	
113	H <sub>3</sub> C O N N	100	95	

化合物	分子構造		β阻害率(	
10 10 10)	カリ特地	10uM	3uM	1uM
115	CH <sub>3</sub> O N	100	100	
116	CH <sub>3</sub>	100	99	
117	N CH <sub>3</sub>	100	96	
118	H <sub>3</sub> C O N N	100	100	
119	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 177	カ 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	10uM	3uM	1uM
120	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	94	
121	N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	98	
123	H <sub>3</sub> C O N	100	99	
124	HO N N	100	99	
125	HO N N	100	99	

化合物	分子構造		β阻害率(	
10 170	カリ特思	10uM	3uM	1uM
126	N CH <sub>3</sub>	100	93	
128	H <sub>3</sub> C O N N	100	93	
130	CI CH <sub>3</sub>	100	100	
131	CI N CH <sub>3</sub>	100	99	
132	Br N N	100	98	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 11 12	23 J 1 <del>17</del> 32E	10uM	3uM	1uM
133	Br CH <sub>3</sub>	100	99	
136	CH <sub>3</sub>	100	93	·
137	N CH <sub>3</sub>	100	88	
138	N N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	98	
139	HO CH <sub>3</sub>	100	100	

化合物	分子構造		β阻害率(	
16 170	カ」特坦	10uM	3uM	1uM
140	N CH <sub>3</sub>	100	99	
141	HO H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	100	100	
142	HO CH <sub>3</sub>	100	98	
143	HO O N CH <sub>3</sub>	100	100	
144	HO CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	93	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 170	刀 」1再足	10uM	3uM	1uM
145	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	78	
146	N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	95	54	
147	CH <sub>3</sub>	77	34	
148	H <sub>3</sub> C OCI	98	58	
154	HO N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	99	

化合物		TGF β 阻害率(%)		
11. (2.1%)	刀丁稱坦	10uM	3uM	1uM
155	N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	99	
156	CI CH <sub>3</sub>	100	100	
157	N CH <sub>3</sub>	100	99	
158	F H <sub>3</sub> C O	100	98	
159	F H <sub>3</sub> C O	100	99	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 10 10		10uM	3uM_	1uM
160	H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	87	56	
161	H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	95	68	
162	H <sub>3</sub> C <sub>O</sub> CH <sub>3</sub>	100	100	
163	S CH <sub>3</sub>	100	92	
164	S O CH <sub>3</sub>	100	75	

化合物	分子構造		β阻害率(	%)
16日初	カナ特坦	10uM	3uM	1uM
165	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	90	
166	CH <sub>3</sub>	100	78	
167	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	85	35	
168	N CH <sub>3</sub>	100	92	
169	N CH <sub>3</sub>	100	100	

化合物	————————————————————————————————————	TGF β 阻害率(%)		
16百物	分子構造 	10uM	3uM	1uM
170	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	100	98	
171	N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	100	
172	S CH3	90	49	
173	CH3	92	57	
174	N CH <sub>3</sub>	100	89	

化合物		TGF β 阻害率(%)		
10 170	万丁博坦	10uM	3uM	1uM
175	N CH <sub>3</sub>	100	97	
176	N CH <sub>3</sub>	100	99	
177	CH <sub>3</sub>	100	98	
178	H <sub>3</sub> C O N N	100	100	
179	CH <sub>3</sub> O N CH <sub>3</sub>	100	100	

化合物	△ <b>▽#</b> *生	TGF	β阻害率(	(%)
16 🗖 📆	分子構造 	10uM	3uM	1uM
180	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> S N	98	74	
181	HO CH <sub>3</sub>	100	100	
182	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	99	
183	N CH <sub>3</sub>	100	100	
184	HO CH <sub>3</sub>	100	100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
16 170	カ 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	10uM	3uM	1uM
185	CI N CH <sub>3</sub>	100	96	
186	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	100	
187	H <sub>3</sub> C-SO	100	100	
188	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	100	100	
189	H <sub>3</sub> C N N CH <sub>3</sub>	99	97	

化合物	<del>分子</del> 構造	TGF β 阻害率(%)		
10 170	カ」1得2	10uM	3uM	1uM
190	CH <sub>3</sub>	100	100	
191	HO CH <sub>3</sub>	100	99	
192	HO CH <sub>3</sub>	100	97	
193	N CH <sub>3</sub>		80	
194	HO H <sub>2</sub> N O		60	

化合物		TGF	β阻害率(	
16 170	カ」1得辺	10uM	3uM	1uM
200	HO CH <sub>3</sub>		85	
201	HO CH <sub>3</sub>		82	
202	HO O CH <sub>3</sub>		86	
203	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>		79	
204	H <sub>2</sub> N O CH <sub>3</sub>		84	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	
	カ」博坦	10uM	3uM	1uM
205	OH CH <sub>3</sub>		98	
206	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>		89	
207	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>		93	
208	CH <sub>3</sub> O O O O O O O O O O O O O O O O O O O		75	
209	N CH <sub>3</sub>		54	

化合物	△ス楼生	TGF	β阻害率(	(%)
	分子構造	10uM	3uM	1uM
210	CI CI		87	
211	CH <sub>3</sub>		54	
212	N N CH <sub>3</sub>		55	
213	N N CH <sub>3</sub>		98	
214	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>		90	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
ルロが	万丁博坦	10uM	3uM	1uM
215	HO CH <sub>3</sub>		79	
216	CH <sub>3</sub>		84	
217	H <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	100	90	
218	N CH <sub>s</sub>	100	84	
219	HO N N CH <sub>3</sub>	100	96	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
16 170	カ」1得足	10uM	3uM	1uM
220	CH <sub>3</sub>	100	91	
221	HO N CH <sub>3</sub>	79	39	
222	HO O CH <sub>3</sub>	100	91	
223	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	90	52	
224	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	95	

化合物	分子構造	TGFβ阻害率(%)		
	カゴ特足	10uM	3uM	1uM
225	N CH <sub>3</sub>	99	89	

[0540] 表1B:

[表1B]

/LAtm	分子構造	TGFβ阻害率(%)	
化合物	刀 丁 恃 退	10μM	ЗμМ
r 1	H.C. O	53	5
r 2	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	88	13
r 3	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CCH <sub>3</sub>	75	0
r 4	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	78	20
r 5	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CIH	56	13

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
16 170	刀丁悟垣	10 μ M	ЗμМ
r6	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	72	30
r 7	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	54	13
r 8	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	59	10
r 9	OH CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	77	29
r 10	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	87	38

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
10 179	/」 1 17年 7旦	10μM	ЗμМ
r 11	OH CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	66	28
r 12	CH <sub>3</sub> C O N	89	21
r 13	H <sub>3</sub> C O NO <sub>2</sub>	78	28
r 14	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> C	64	15
r 15	H <sub>3</sub> C O CIH	84	41

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
16 170	刀丁悟坦	10μM	3 μ M
r 16	H <sub>3</sub> C O N	62	0
r 17	H <sub>3</sub> C O N	80	15
r 18	O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O Br	69	15
r 19	CH <sub>3</sub> ON N	95	73
r 20	H <sub>3</sub> C O N	69	19

化合物	八一大樓上	TGFβ阻	害率(%)
16 11/0	分子構造	10 μ M	ЗμМ
r 21	H <sub>3</sub> C O N	71	16
r 22	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	81	11
r 23	$H_3C$ $O$ $N$ $O$ $N$ $O$ $N$ $O$ $N$ $O$ $N$ $O$ $N$ $O$	91	56
r 24	H <sub>3</sub> C O N	91	66
r 25			

化合物	<b>公之接</b> 连	TGFβ阻	害率(%)
10百物	分子構造	10 μ M	3 μ M
r 26	H <sub>3</sub> C O H O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	73	20
r 27	H <sub>3</sub> C O N O	93	0
r 28	H <sub>3</sub> C O N	53	0
r 29	CH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	67	0
r 30	$H_3C$ $O$ $CH_3$ $H_3C$ $O$ $CH_3$	61	0

/In (2.44m)	八子植生	TGFβ阻害率(%)	
化合物	分 子 構 造	10μM	ЗμМ
r 31	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	98	49
r 32	$H_3C$ $CH_3$ $H_3C$ $O$	98	81
r 33	F CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	94	27
r 34	Br CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	78	0
r 35	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> C	89	49

化合物	分子構造	TGFβ阻	害率(%)
10 170	<i>刀</i> 1 標 坦	10 μ M	3 μ M
r 36	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	95
r 37	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C O N	100	94
r 38	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	98
r 39	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	91	0
r 40	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	83	12

化合物	八子被攻	TGFβ阻	害率(%)
16日初	分子構造	10 μ M	3 <i>μ</i> M
r 41	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	97	57
r 42	H <sub>3</sub> C O N	93	90
r 43	H <sub>3</sub> C N	66	0
r 44	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	97
r 45	H <sub>3</sub> C N	67	0

	八子推准	TGFβ阻1	害率(%)
化合物	分子構造	10μM	3 <i>µ</i> M
r 46	H <sub>3</sub> C CI	100	70
r 47	H <sub>3</sub> C O N	98	45
r 48	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	100	98
r 49	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	62	0
r 50	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	100

(LAM)			ひ ユ 樺 浩 TGF β 阻害率(%)	
化合物	分 ナ 傳 道	10 μ M	3 <i>µ</i> M	
r 51	H <sub>3</sub> C O F F	99	71	
r 52	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	100	97	
r 53	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	100	97	
r 54	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	73	13	
r 55	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	98	53	

/LAM	△ 7. # ½±	TGF ß 阻	害率(%)
化合物	分子構造	10μM	3 μ M
r 56	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	84	0
r 57	H <sub>3</sub> C 0 N	55	10
r 58	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	90
r 59	CH <sub>3</sub> CO	99	65
r 60	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	98	63

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
16 170		10μM	3 $\mu$ M
r 61	O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	98	61
r 62	CH <sub>3</sub>	85	43
r 63	H <sub>3</sub> C O N CIH	91	57
r 64	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	98	67
r 65	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	58

11-A-11/m	A. 7. 楼 佐	TGFβ阻	書率(%)
化合物	分 子 構 造	10 μ M	3 <i>μ</i> M
r 66	H <sub>3</sub> C <sub>0</sub> CH <sub>3</sub>	86	22
r 67		93	4
r 68	CI CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	89
r 69	H <sub>3</sub> C O CIH	100	100
r 70	Br O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	73

化合物	分子構造	TGFβ阻	害率(%)
16 170	刀于悟道	10μM	ЗμМ
r 71	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	79
r 72	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	98
r 73	CH <sub>3</sub> C	81	24
r 74	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	84	27
r 75	$H_3C$ $O$	100	97

化合物	分子構造	TGFβ阻	害率(%)
16 170	刀 丁 伟 垣	10 μ M	3 μ M
r 76	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	95
r 77	EHH H C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	46	0
r 78	H <sub>3</sub> C O N	57	0
r 79	$H_3C$ $O$ $H_3C$ $O$	100	97
r 80	$H_3C$ $O$ $H_3C$ $O$	95	62

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻害率(%	
16 170	力 丁 悟 退	10μM	3 μ M
r 81	$H_3C$ $O$	100	91
r 82	$H_3C$ $O$ $CH_3$ $H_3C$ $O$ $O$ $CH_3$	99	90
r 83	$H_3C$ $O$ $H_3C$ $O$	81	41
r 84	$H_3C$ $O$ $CI$ $H_3C$ $O$ $N$	100	84
r 85	H <sub>3</sub> C O N	100	87

化合物	分子構造	TGFβ阻	害率(%)
10010	ク 1 特 担	10 μ M	3 μ M
r 86	$H_3C$ $O$ $H_3C$ $O$	99	68
r 87	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	99	84
r 88	$H_3C$ $O$ $CH_3$ $H_3C$ $O$ $N$	94	70
r 89	$H_3C$ $H_3C$ $N$	63	20
r 90	$H_3C$ $O$ $N$ $N$ $H_3C$ $O$ $N$ $N$	95	54

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
16 170	刀子情追	10μM	3 μ M
r 91	$H_3C$ $O$ $O$ $CH_3$ $H_3C$ $O$	100	96
r 92	H <sub>3</sub> C O N	82	25
r 93	$H_3C$ $H_3C$ $H_3C$ $N$	88	44
r 94	H <sub>3</sub> C O N	97	39
r 95	$H_3C$ $O$ $CH_3$ $H_3C$ $O$ $N$	96	67

化合物	分子構造	TGFβ阻害率(%)	
16 🗀 199	刀丁得起	10μM	3 μ M
r 96	$H_3C$ $H_3C$ $H_3C$ $H_3C$	65	19
r 97		92	14
r 98	$H_3C$ $H_3C$ $H_3C$ $H_3C$	93	4
r 99	H <sub>3</sub> C O N	92	7
r 100	H <sub>3</sub> C O N	82	0

化合物	分子構造	TGFβ阻	害率(%)
16 🗀 199	刀 丁 悟 垣	10μM	3 μ M
r 101	H <sub>3</sub> C O N	64	0
r 102	H <sub>3</sub> C N	95	33
r 103	H <sub>3</sub> C O N	84	20
r 104	H <sub>3</sub> C O N	58	0
r 105	H <sub>3</sub> C O N N	88	17

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
11.口初	刀 丁 悟 垣	10μM	3 <i>μ</i> M
r 106	H <sub>2</sub> N CI	80	9
r 107		82	0
r 108	CI N H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C	73	0
r 109	H <sub>3</sub> C 0 N	66	5
r 110	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O H <sub>3</sub> C O N	93	55

ルム物	<b>公 2 排 </b> 连	TGFβ阻	害率(%)
化合物	分 子 構 造	10 μ M	ЗμМ
r 111	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> N CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C O N	92	29
r 112	CH <sub>3</sub> O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	91	44
r 113	Br O Br H <sub>3</sub> C O N	96	0
r 114	H <sub>3</sub> C O N	96	0
r 115	O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	97	74

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
11. 🗆 199		10 μ M	ЗμМ
r 116	O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	99
r 117	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	98	84
r 118	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	97
r 119	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	97	96
r 120	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	94

化合物	分子構造		害率(%)
16 1 170	刀 丁 恃 追	10μM	ЗμМ
r 121	$H_3C$ $O$ $CH_3$ $CI$ $O$	100	100
r 122	$H_3C$ $O$ $CH_3$	100	100
r 123	H <sub>3</sub> C O N	100	98
r 124	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	99
r 125	H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C O N	100	98

ルム物	A 2 推 连	TGFβ阻	害率(%)
化合物	分子構造	10μM	3 μ M
r 126	OH CH <sub>3</sub>	100	100
r 127	CH <sub>3</sub>	100	99
r 128	CH <sub>3</sub>	100	100
r 129	H <sub>3</sub> C N H <sub>3</sub> C O N	100	100
r 130	CH <sub>3</sub>	100	90

化合物	A 2 様 生	TGFβ阻	害率(%)
ルロ初	分子構造	10 μ M	3 <i>µ</i> M
r 131	H <sub>3</sub> C O N	100	96
r 132	CI O N	99	72
r 133	HO NO	100	100
r 134	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	100
r 135	HO NO	100	100

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率 (9	
16 11/0	刀 丁 博 垣	10μM	3 <i>μ</i> M
r 136	н <sub>с</sub> о — — — — — — — — — — — — — — — — — — —	100	90
r 137	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	100
r 138	H <sub>3</sub> C O N O N O N O N O N O N O N O N O N O	100	96
r 139	H <sub>3</sub> C O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	100	99
r 140	H <sub>3</sub> CONNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	100	85

化合物	分子構造	TGFβ阻	β阻害率(%)	
10 1 193	力 于 博 追	10 μ M	3 μ M	
r 141	CI ON N	89	55	
r 142	H <sub>3</sub> C O N N	100	100	
r 143	H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C O N N	100	97	
r 144	OH H <sub>3</sub> CONNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	100	99	
r 145	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	87	

化合物	<b>公 2 缮 </b> 连	TGF β 阻害率(%)	
16 0 170	分子構造	10μM	ЗμМ
r 146	H <sub>3</sub> CONNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	100	64
r 147	H <sub>3</sub> C O	100	98
r 148	H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	99
r 149	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	96
r 150	H <sub>3</sub> C O N	100	97

化合物	<b>公之様</b> 生	TGFβ阻害率(%)	
ルロ物	分子構造	10μM	3 <i>µ</i> M
r 151	H <sub>3</sub> C O N O CH <sub>3</sub>	100	95
r 152	HO NOH	100	99
r 153	H <sub>3</sub> C OH OH	100	100
r 154	H <sub>3</sub> C O N OH	100	99
r 155	H <sub>3</sub> COON OH	100	100

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
10百物	万 ナ 悟 垣	10μM	ЗμМ
r 156	H <sub>3</sub> C O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	100	99
r 157	H <sub>3</sub> COON OH	100	100
r 158	H <sub>3</sub> C O OH	100	100
r 159	H <sub>3</sub> C O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	100	98
r 160	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	98

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻	害率(%)
10 10	<i>力</i> 1 標 追	10 μ M	3 μ M
r 161	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	83	25
r 162	H <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	54	5
r 163	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	67	3

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	(%)
	23 3 1 <del>6</del> AE	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 164	ON	98	54	
r 165	HO OH	89	38	
r 166	OH O N	67	24	
r 167		100	98	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	(%)
10012		10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 168		74	22	
r 169		100	99	
r 170		100	76	
r 171		76	11	

化合物	分子構造		β阻害率	(%)
10 199	73 117 22	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 172	O N	99	82	
r 173		100	83	
r 174	O N	96	57	
r 175		60	13	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	(%)
10 170	/J J 1 <del>P</del> AE	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 176	O O O N	67	32	
r 177	O CIH	100	94	
r 178	O N	97	66	
r 179		68	18	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
16 170	力工構造	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 180	O N	55	-2	
r 181	O CI	82	42	
r 182	O N	96	57	
r 183	O N	100	82	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率	(%)
	// ) 1 <del>(*)</del> AEL	10 μ M	3 μ <b>M</b>	1μΜ
r 184	CI	100	100	
r 185		59	11	
r 186	o s	100	76	
r 187		91	35	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
1001%		10μΜ 3μΜ 1μ	1 μ Μ	
r 188	OH O O O O	100	80	
r 189	CI O O N	100	86	
r 190		86	30	

化合物	分子構造	TGF	Fβ阻害率(%)		
	73 J IIT AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ	
r 191		93	39		
r 192		99	79		
r 193	H <sub>2</sub> N N	99	74		
r 194		94	47		

化合物	分子構造	TGF	%)	
10 110	7) I TO ALL	10μM	ЗμМ	1 μ Μ
r 195	HON	100	99	
r 196		83	41	
r 197		88	40	
r 198		80	32	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	(%)
10 170	/J J 185 AEL	10μM	ЗμМ	1 μ Μ
r 199		59	14	
r 200		100	94	
r 201		100	79	
r 202		54	20	

化合物	分 子 構 造	TGF	TGF β 阻害率(%)		
16 170	/) ) 17 AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ	
r 203	N Br	52	19		
r 204		77	14		
r 205	O N F	57	26		
r 206	N CI	94	69		

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		(%)
10 179	刀工情追	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 207		99	77	
r 208	O CI	73	18	
r 209		100	99	
r 210		80	45	

化合物	分 子 構 造	TGF	TGFβ阻害率(%)			
10 10	77 J 1 <del>75</del> AE	10 μ M	зμМ	1μΜ		
r 211	N F	100	87			
r 212	Si	100	94			
r 213		65	28			
r 214		100	99			

化合物	分子構造	TGF	(%)	
10 179	刀丁特起	10μM	ЗμМ	1 μ Μ
r 215		99	72	
r 216		73	22	
r 217	O HO	100	91	
r 218		56	21	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	(%)
(C) (C) (C)	/J J 199 AEL	10μM	ЗμМ	1 μ Μ
r 219		67	20	
r 220		100	99	
r 221		98	71	
r 222	O CI	100	44	

化合物	分 子 構 造	TGF	(%)	
10 170	7) ) 1 <del>4</del> AL	10 μ M	3 <i>µ</i> M	1μΜ
r 223		100	99	
r 224		96	69	
r 225		78	39	
r 226	OH N N	96	60	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(%)		
10 1177	23 J 107 AEL	10 μ M	ЗμМ	1μΜ	
r 227		87	50		
r 228	CI	100	88		
r 229		100	99		
r 230	F F F N N N N N N N N N N N N N N N N N	97	60		

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻害率(%)		(%)
10 1179	刀丁福旭	10μΜ 3μΜ 1μΝ	1μΜ	
r 231	OH N	100	100	
r 232		79	66	
r 233	H <sub>2</sub> N O	100	98	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		(%)
10 11/0	刀丁悟及	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 234		100	87	
r 235	NH <sub>2</sub>	100	100	
r 236	HN N	100	90	
r 237	OH N	100	100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		%)
10 0 100	2J J 17- AE	10μΜ 3μΜ	ЗμМ	1 μ M
r 238		100	92	
r 239		100	83	
r 240	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	100	
r 241	CI	100	96	

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻害率(%)		%)
10 170	73 J 117 AE.	10μM	ЗμМ	1μΜ
r 242		99	68	
r 243		62	-7	
r 244		63	-3	
r 245	OH N	99	80	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		%)
IL D 170	刀 1 待 俎	10μM	3 <i>µ</i> M	1 μ M
r 246		93	64	
r 247		100	93	
r 248	HO	100	99	
r 249		98	52	

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率(%)		(%)
10 179	77 7 1 <del>14</del> AE	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 250		81	34	
r 251	F N	100	84	
r 252	CI	78	16	
r 253	CI N	97	68	

化合物	分 子 構 造	TGF	(%)	
10 119	77 J 177 AE	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 254	F N	100	100	
r 255	S N	100	93	
r 256		100	98	
r 257		62	15	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
	73 3 1 <del>75</del> AEL	10 μ M	3 <i>μ</i> M	1 μ Μ
r 258	N-O N-O N	100	99	
r 259				100
r 260		100	96	
r 261		100	100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		(%)
IO II IW	73 3 1 <del>75</del> AEL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 262		100	91	
r 263		99	82	
r 264		100	88	
r 265		85	45	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		%)
16日初	刀 丁 悟 旭	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 266	N S N S N S N S N S N S N S N S N S N S	100	92	
r 267	N S N S	83	34	
r 268		100	100	
r 269				97

化合物	分 子 構 造	TGFβ阻害率(%)		(%)
	73 3 1 <del>15</del> AE	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 270			100	
r 271		100	94	
r 272		100	98	
r 273		100	99	

化合物	分子構造	TGFβ阻害率(%)		(%)
	/J J 147 AEL	10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 274			97	
r 275		90	45	
r 276		100	89	
r 277		89	32	

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率(%)		(%)
100170	/J J 1 <del>17</del> AE	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 278		99	90	
r 279		100	98	
r 280		88	45	
r 281	Br N	100	88	

化合物	分子構造	TGF	TGF β 阻害率(%)	
	// J 177 AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ M
r 282		100	96	
r 283		100	99	
r 284	HONN	100	96	
r 285	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	65	

化合物	分子構造	TGF	Fβ阻害率(%)	
10 177	/J J 1 <del>17</del> AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 286	F F N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	93	
r 287		100	100	
r 288		100	94	
r 289		99	80	

化合物	分子構造	TGF	TGF β 阻害率(%)	
10 170	刀 1 特 .但	10μM	ЗμМ	1 μ Μ
r 290	CI S N	57	18	
r 291	O Br	78	14	
r 292	O N F	100	86	
r 293	O N	95	65	

化合物	分子構造	TGFβ阻害率(%)		
10 113	77 7 1 <del>17</del> AE	10μM 3	ЗμМ	1 μ M
r 294		77	53	
r 295	S N	96	47	
r 296		100	86	
r 297		94	61	

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率(%)		%)
10 11/2	71 1 1 <del>1 AE</del>	10μΜ 3μΜ 1μΜ	1μΜ	
r 298		75	30	
r 299		100	99	
r 300	O N	63	9	
r 301	Br N	75	20	

化合物	分子構造	TGF	Fβ阻害率(%)	
	71 1 THS ABL	10 μ M	10μΜ 3μΜ 1μ	1μΜ
r 302	O CI	90	30	
r 303			96	
r 304		64	26	
r 305		64	28	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	(%)
	/J 1 1 <del>P</del> AEL	10 μ Μ 3 μ Μ 1 μ	1 μ Μ	
r 306		53	20	
r 307		69	26	
r 308	F N	56	21	
r 309		79	41	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		%)
10 0 199	/J J 199 AE.	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 310		97	72	
r 311		90	53	
r 312	HON	76	50	
r 313		94	56	

化合物	分子構造	TGF	TGF β 阻害率(%)	
10 11 12	/J J 149 AEL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 314	HON	89	50	
r 315	CI	100	98	
r 316		100	99	
r 317		100	100	

化合物	分子構造	TGF	TGF β 阻害率(%)	
	// IFF AE.	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 318	CI	100	82	
r 319		100	100	
r 320	CIH CIH	100	100	
r 321		100	100	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	(%)
10 170	刀 1 情 坦	10 μΜ 3 μΜ 1 μ	1 μ Μ	
r 322	CI	88	50	
r 323		100	89	
r 324		100	86	
r 325	CI	60	19	

化合物	分子構造	TGF	%)	
10 110	/) 1 IPP ABL	10μΜ	ЗμМ	1μΜ
r 326		100	83	
r 327		100	89	
r 328		100	100	
r 329	N S N N	100	100	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率	(%)
10 119	/J J 187 AEL	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 330	HOON	100	100	
r 331		90	73	
r 332	HON	100	97	
r 333	HOON		100	

化合物	分子 構造	TGFβ阻害率(%)		(%)
10 170	刀 下 得 但	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 334			99	
r 335	HO OH		100	
r 336	HO O N		100	
r 337			98	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(%)	
1011/2	73 3 IFF AE	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 338	N N N	100	92	
r 339	HOON		100	
r 340	HOOON		99	
r 341	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>		99	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率	(%)
10 12 123	77 J 149 AEL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 342	HO OH		89	
r 343	HO N CH <sub>3</sub>		93	
r 344			92	
r 345	HON	93	61	

化合物	分子構造	TGFβ阻害率(%)		(%)
10 1170	7.1 1 1号 AE	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 346	HOON		99	
r 347	HO O N		100	
r 348			76	
r 349	HO OH		96	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	(%)
10010	7.1 1 1 <del>45</del> AE.	10 μ M	ЗμМ	1 μ M
r 350	HO O N CH <sub>3</sub>		96	
r 351		90	42	
r 352	HON	68	14	
r 353		86	54	

化合物	分 子 構 造	TGF	TGFβ阻害率(%)		
10019	// / 1 <del>8</del> /E	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ	
r 354	$H_2N$	100	100		
r 355		100	100		
r 356	H <sub>2</sub> N NH	54	-2		
r 357	HOOO	60	27		

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 170	2) 1 1 <del>4</del> AE.	10 μ M	ЗμМ	1 μ M
r 358		100	100	
r 359	OH ON N	100	100	
r 360	H <sub>2</sub> N O O N	100	100	
r 361		100	96	

化合物	分子構造		TGF β 阻害率(%)		
100170	/1 1 14 VE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ	
r 362	H <sub>2</sub> N O N O N	100	100		
r 363		100	100		
r 364	HO	100	100		
r 365		100	100		

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	%)
10 170	// 1 1 <del>5</del> AE.	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 366	CIH	100	100	
r 367		98	95	
r 368		100	100	
r 369	HOON	100	99	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
10 12 12	77 J 117 AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 370	H <sub>2</sub> N N	99	85	
r 371		90	28	
r 372		93	14	
r 373		86	48	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		%)
	/J J 175 AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 374	HO O N	79	26	
r 375	CI	100	84	
r 376	H <sub>2</sub> N O N	100	100	
r 377	NH NH N N N	100	93	

化合物	分子構造	TGF	TGFβ阻害率(%)	
10 170	// 1 情 Æ	10μM	3 μ M	1μΜ
r 378		100	100	
r 379		100	100	
r 380		89	50	
r 381		100	100	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率	(%)
10 170	/J J 1 <del>17</del> AEL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 382	HO O N	100	100	
r 383		100	97	
r 384	HO OH	100	100	
r 385	HO OH OH	100	100	

化合物	分子構造	TGF	¥Fβ阻害率(%)	
10 0 193	7J J 14 AE	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 386	HO OH		99	
r 387	HO	100	99	
r 388	HO HO N	100	88	
r 389	HO HO N	100	100	

化合物	物 分子構造	TGF	β阻害率(	(%)
10 113	// / III AE	10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 390	HO N	64	16	
r 391		100	99	
r 392	HO	100	93	
r 393	HO NO N		100	

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率(%)		(%)
	// J 1 <del>/5</del> AE.	10 μ M	3 μ M	1μΜ
r 394		100	83	
r 395	HO OH	100	96	
r 396	HO		96	
r 397		100	71	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		(%)
10 11 19	73 J 177 AE	10 μ M	10μΜ 3μΜ 1μ	1 μ M
r 398		97	78	
r 399	HO NO N	100	99	
r 400	HO O N	100	82	
r 401		76	24	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		TGFβ阻害率(%)		(%)
10 0 199	71 J 18 AE	10 μ M	3 μ M	1 μ M		
r 402	N	100	90			
r 403	HO OH	66	27			
r 404	HO O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	72	29			
r 405	HO	100	92			

化合物	分子構造	TGF	TGFβ阻害率(%)	
10 112	7.7 1 THY AEL	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 406		96	56	
r 407	HO O N	97	71	
r 408	HO OH N	79	38	
r 409	HO O N N	88	41	

化合物		TGF	β阻害率(	(%)
16 119	7J J 18 AE	10μΜ 3μ	ЗμМ	1μΜ
r 410		100	91	
r 411	HO	85	50	
r 412		99	77	
r 413		76	31	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率	(%)
10 H 199	// I IF AE	10μM 3μM 1	1μΜ	
r 414		100	82	
r 415		100	77	
r 416		100	92	
r 417	HO N	100	98	

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率(%)		(%)
1011/2	,, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	10 μ <b>M</b>	3 μ M	1μΜ
r 418	HN N	73	46	
r 419	O F	67	7	
r 420	S N	62	2	
r 421	CH <sub>3</sub> O	100	94	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	(%)
15 12 12	// / ITT AEL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 422	CH <sub>3</sub> O N	100	100	
r 423	H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	88	
r 424	H <sub>3</sub> C N N	79	28	
r 425	CH <sub>3</sub> O	100	72	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
16日初	刀 丁 悟 追	10 μ M	3 <i>μ</i> M	1 μ Μ
r 426	CH <sub>3</sub> C N N N N CH <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		100	
r 427	CH <sub>3</sub> ONNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	80	44	
r 428	H <sub>3</sub> C N N N		67	
r 429	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	94	52	

化合物	分子構造	TGF	TGFβ阻害率(%)		
	7J 1 14 AL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ	
r 430	HO N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	78	19		
r 431	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	99	97		
r 432	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	99		
r 433	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	100	91		

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%		(%)
	/J	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 434	CH <sub>3</sub> O N	100	100	
r 435	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	79	29	
r 436	CH <sub>3</sub> N	100	99	
r 437	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> C N  CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	95	

化合物	分 子 構 造	TGF β 阻害率(%		(%)
10 4 19	刀 1 特 起	10μΜ 3μΜ	1 μ Μ	
r 438	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	100	99	
r 439	H <sub>3</sub> C O N N	95	43	
r 440	H <sub>3</sub> C N N N	100	100	
r 441	H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	100	97	

化合物	分子構造	TGF	TGFβ阻害率(%)	
10 🗆 193	// J 175 AEL	10 μ M	3 <i>µ</i> M	1μΜ
r 442	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	100	70	
r 443	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	97	60	
r 444	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>		100	
r 445	H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>		99	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	(%)
10 1177	77 J III AE	10μΜ 3μΜ	1μΜ	
r 446	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	89	35	
r 447	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	94	
r 448	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> H <sub>0</sub> O N	97	70	

化合物	分 子 構 造	TGF	β阻害率(	%)
10 170	27 1 1春 JB	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 449	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> OH	98	74	
r 450	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> HO O N	100	94	
r 451	HO H <sub>3</sub> C O N N	100	99	
r 452	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	99	67	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
10 11 12	// / TIT AE	10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 453	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	98	72	
r 454	H <sub>3</sub> C S N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	75	41	
r 455	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	99	76	
r 456	H <sub>3</sub> C O N N	100	99	

化合物	分子構造	TGF	TGFβ阻害率(%)	
10012	73 117 AE	10 μ M	3 $\mu$ M	1 μ M
r 457	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>	100	97	
r 458	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	94	
r 459	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		98	
r 460	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		97	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(	%)
10 170	2J J 1 <del>15</del> AE.	10 μ M	ЗμМ	1μΜ
r 461	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		82	
r 462	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C S N CH <sub>3</sub>		99	
r 463	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	99	77	

化合物	分子構造	TGF	β阻害率(%)	
101770	71 J 145 AEL	10 μ M	ЗμМ	1 μ Μ
r 464	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C O CH <sub>3</sub>	100	97	
r 465	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	98	
r 466	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	100	99	
r 467	H <sub>3</sub> C O N N		100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		(%)
	力 丁 傳 追	10 μ M	3 μ M	1 μ Μ
r 468	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub>		99	
r 469	H <sub>3</sub> C N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		100	

## [0541] 試験例2: マウス一側尿管結紮(UUO)モデルを用いた抗線維化作用の測定

腎臓の線維化モデルである、マウス一側尿管結紮 (unilateral ureteral obstruction, UUO)モデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物r384を用いた。

7週齢の雄性BALB/cマウス(日本チャールズリバー株式会社より入手可能)を購入し、予備飼育の後、実験に供した。食餌および飲水に関してはそれぞれ、固形飼料CE-2(日本クレア株式会社より入手可能)および滅菌水道水を自由摂取で与えた。

マウスをペントバルビタール麻酔下に開腹し、左腎の尿管を結紮した。その後、閉腹し、体重を指標に、ビヒクル投与群(n=7)と、被験化合物投与群(n=7)とに群分けした。

被験化合物は、秤量後1N HClを一滴加えて溶解させた後、0.5%カルボキシメチルセルロース(溶媒)に懸濁させ、尿管結紮当日より、経口ゾンデを用いて一日2回強制経口投与(5、15、または50mg/kg)した。ビヒクル投与群には溶媒を同様に投与した。

[0542] 4日間投与した後、マウス左腎臓を摘出し、臓器線維化の指標であるヒドロキシプロリン量を以下の方法に従って測定した。

まず、腎臓断片を、6N HCl内に入れ、ホモジナイズした後、ヒートブロック上において、130℃、3時間加熱して、蛋白質を加水分解した。その後、該腎臓断片懸濁液に、適当量の4N NaOHを加えて中和した。これを遠心(1000rpm、5分、室温)した後、その上清を腎臓抽出液として得た。次いで、この腎臓抽出液に、クロラミンT液、過塩素酸(Perchloric acid)溶液(31.5mlの60%過塩素酸を蒸留水で100mlに調整したもの)、および、pージメチルアミノベンズアルデヒト溶液(pージメチルアミノベンズアルデヒト20gをメチルセルロースで100mlに調整したもの)を加えて、これを60℃において20分反応させた後、557nMの吸光度を測定した。測定データより、対照作製したヒドロキシプロリンの検量線に基づいて、ヒドロキシプロリン含量を求めた。さらに、このようにして求めたヒドロキシプロリン含有量をホモジナイズに供した腎臓重量に従って補正した。

[0543] 結果は表2に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群7匹の平均値±標準偏差を示す。

正常マウスと比較して、左腎尿管を結紮したマウス腎臓ではヒドロキシプロリン含有量が増加し、細胞外基質が腎臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、ヒドロキシプロリン含量が低下しており、この化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

「0544〕 表2:

投与群 ヒドロキシプロリン含有量(mg/g)

正常マウス

 $392.9 \pm 10.8$ 

UUO処置+溶媒

 $549.4 \pm 15.2 \# \# \#$ 

UUO処置+化合物r384(5mg/kg) 514.4 ± 20.8

UUO処置+化合物r384(15mg/kg) 487.7 ± 10.9 \*\*

UUO処置+化合物r384(50mg/kg) 425.7 ± 14.2 \*\*\*

[表中、###は、正常マウス群に対してStudentのt検定においてp<0.001であることを示し、\*\*、\*\*\*は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定においてそれぞれ

p<0.01、p<0.001であることを示す]。

[0545] 試験例3: マウス一側尿管結紮(UUO)モデルを用いた抗線維化作用の測定 試験例2と同様のモデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価し た。

被験化合物としては、実施例の化合物r320を用いた。

実験方法、および評価方法は、化合物投与方法が10日間の混餌であったこと、お よびヒドロキシプロリン含有量の補正を腎臓抽出液中のタンパク量に変更したこと以 外は、上記試験例2と同様に行った。

結果は表3に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群5匹の平均値±標 準偏差を示す。

被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、有意にヒドロキシプロリン含量が低 下しており、この化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

## [0546] 表3:

投与群 ヒドロキシプロリン含有量

(mg/g protein)

正常マウス

 $6.7 \pm 1.26$ 

UUO処置+溶媒

 $12.7 \pm 1.14$ #

UUO処置+化合物r320(0.1%混餌) 9.44 ± 0.53 \*

UUO処置+化合物r320(0.3%混餌) 9.19 ± 0.38 \*

「表中、#は、正常マウス群に対してStudentのt検定においてp<0.05であることを示 し、\*\*は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定においてp<0.05であること を示す〕。

#### [0547] 試験例4: マウスDMN肝線維症モデルを用いた抗線維化作用の測定

肝臓の線維化モデルであるマウスDMN肝線維症モデルを用いて、本発明の関連 化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物r384を 用いた。

6週齢の雄性BALB/cマウス(日本チャールズリバー株式会社より入手可能)を購 入し、予備飼育の後、実験に供した。

体重を指標に、ビヒクル投与群(n=6)と、被験化合物投与群(n=7)とに群分けした後、生理食塩水で希釈したジメチルニトロソアミン(DMN)を15mg/kgになるように週3回、3週間腹腔内投与し、肝線維化を惹起させた。

被験化合物の投与は、DMN投与初日より行った。粉末飼料CE-2(日本クレア株式会社より入手可能)に、被験化合物は0.015、0.03、および0.06%になるように混和させたものを、食餌として各群のマウスに与えた。

21日後、エーテル麻酔下に開腹し、心臓より心採血を行い、肝線維化の指標である血中ヒアルロン酸をヒアルロン酸プレート(中外製薬株式会社)にて測定した。

[0548] 結果は表4に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群6匹の平均値±標準偏差を示す。

正常マウスと比較して、DMNを投与したマウス肝臓では血中ヒアルロンサン量が増加し、細胞外基質が肝臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群では、溶媒投与群と比較して血中ヒアルロン酸量が低下しており、この化合物が肝臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

## [0549] <u>表4:</u>

<u>投与群</u>	血中ヒアルロン酸量(ng/ml)
正常マウス	113. 8 $\pm$ 14. 9
DMN投与+溶媒	$326.~4~\pm~47.~1~$ ##
DMN投与+化合物r384	167.8 ± 25.0 *
(0.015%混餌)	
DMN投与+化合物r384	108.5 ± 9.0 **
(0.03%混餌)	
DMN投与+化合物r384	97. 2 ± 11. 0 **
(0.06%混餌)	

[表中、##は、正常マウス群に対してStudentのt検定においてp<0. 01であることを示し、\*、\*\* は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定においてそれぞれp<0. 05、p<0. 01であることを示す]。

[0550] <u>試験例5: ラットー側尿管結紮(UUO)モデルを用いた抗線維化作用の測定</u>

腎臓の線維化モデルである、ラット一側尿管結紮 (unilateral ureteral obstruction, UUO)モデルを用いて、本発明書記載の化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、化合物50および化合物159を用いた。

6週齢の雄性SDラット(日本チャールズリバー株式会社より入手可能)を購入し、予備飼育の後、実験に供した。食餌および飲水に関してはそれぞれ、固形飼料CE-2 (日本クレア株式会社より入手可能)および滅菌水道水を自由摂取で与えた。

ラットをペントバルビタール麻酔下に開腹し、左腎の尿管を結紮した。その後、閉腹し、体重を指標に、ビヒクル投与群(n=6)、被験物質投与群(n=6)に群分けした。 被験化合物は、尿管結紮初日より、粉末飼料CE-2(日本クレア株式会社)に0.0 3、0.1%になるように混和させたものを、食餌として与えた。

- [0551] 7日間混餌にて化合物を投与した後、左腎臓を摘出し、臓器線維化の指標であるとドロキシプロリン量を以下の方法に従って、測定した。すなわち、腎臓断片を6N HCl 内に入れ、ホモジナイズした後、ヒートブロック上において、130℃、3時間加熱して、蛋白質を加水分解した。その後、該腎臓断片懸濁液に、適当量の4N NaOHを加えて中和した。これを遠心(1000rpm、5分、室温)した後、その上清を腎臓抽出液として得た。次いで、この腎臓抽出液に、クロラミンT液、過塩素酸溶液(31.5mlの60%過塩素酸を蒸留水で100mlに調整したもの)、および、pージメチルアミノベンズアルデヒト溶液(pージメチルアミノベンズアルデヒト20gをメチルセルロースで100mlに調整したもの)を加えて、これを60℃において20分反応させた後、557nMの吸光度を測定した。測定データより、対照作製したヒドロキシプロリンの検量線に基づいて、ヒドロキシプロリン含量を求めた。さらに、このようにして求めたヒドロキシプロリン含有量を腎臓抽出液の総タンパク量に従って補正した。
- [0552] 結果は表5aおよび表5bに示されるとおりであった。

値は各群6匹の平均値±標準偏差を示す。正常ラットと比較して、左腎尿管を結紮 したラット腎臓ではヒドロキシプロリン含有量が増加し、細胞外基質が腎臓内に蓄積し ていることが分かった。被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、ヒドロキシプロ リン含量が低下しており、これら化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制すること が分かった。

## [0553] 表5a:

<u>投与群</u>	ヒドロキシプロリン含有量(mg/g)
正常ラット	$4.\ 47\ \pm\ 0.\ 17$
UUO処置+溶媒	8. 24 $\pm$ 0. 31 ###
UUO処置+化合物50	$7.~33~\pm~0.~67$
(0.03% 混餌)	
UUO処置+化合物50	$4.~67~\pm~0.~22~***$
(0.1% 混餌)	

## [0554] <u>表5b</u>:

<u>投与群</u>	ヒドロキシプロリン含有量(mg/g)
正常ラット	$18.84 \pm 1.05$
UUO処置+溶媒	27. 16 $\pm$ 2. 65 ###
UUO処置+化合物159	$22.\ 47\ \pm\ 0.\ 82$
(0.03% 混餌)	
UUO処置+化合物159	$17.\ 28\ \pm\ 0.\ 87\ ***$
(0.1% 混餌)	

[これら表中、###は、正常ラット群に対してStudentのt検定においてp<0.001であることを示し、\*\*\*は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定においてp<0.001であることを示す]。

#### [0555] 試験例6: A549細胞を用いた細胞増殖阻害作用の測定

ヒト肺ガン上皮由来のA549細胞(ATCCより入手可能)を $3\times104$ 個/mlになるように10%FCSを含むDMEM/F12培地で懸濁させ、 $100\mu$ lずつ96穴プレートに播種した。

翌日、DMSOで10mMに調整された被験物質のストック溶液を、血清を含まない DMEM/F12培地で評価濃度の2倍の用量( $60 \mu$  M)になるように調整した。これ を前日に播種した96穴プレートの培地を除去した後、 $50 \mu$ 1づつプレートに添加した。次いでここに10%血清を含むDMEM/F12培地を $50 \mu$ 1添加し、37 %にて40時間培養した。

なお、血清の終濃度および評価化合物濃度はそれぞれ5%、 $30 \mu$  Mであった。またここで被験物質としては、前記例において合成した本発明による化合物を使用した。比較例としては、WO2004/018430に記載の化合物261、269および274を用いた。

[0556] 40時間後に、培養液を除去した後、counting kit-8 (Dojindo社より購入)を血清を含まないF12培地にて10倍に希釈した溶液を、100 μ l加えて、37℃において20分から30分培養した。適当に発色されたことを確認した後、450nMでの吸光度をAR VO (ワラックベルトールドジャパンから購入)にて測定した。なお、被験物質をした添加ウェルでの細胞増殖阻害率は、被験物質を添加していないウェルでの吸光度の値を0%、細胞を含まないウェルでの値を100%として求めた。

[0557] 結果は表6に示されるとおりであった。

公知の化合物が約30%から45%程度細胞増殖を阻害したのに対し、被験化合物 はほとんど細胞増殖阻害作用を示さず、薬剤としてのポテンシャルが著しく向上され ていることを確認することができた。

## [0558] <u>表6:</u>

被験化合物	細胞増殖阻害率(%)
WO2004/018430の化合物26	31 44
WO2004/018430の化合物26	69 45
化合物205	9
化合物179	-3
化合物181	<b>-7</b>
化合物182	-8
化合物184	8
化合物186	-2
化合物187	O
WO2004/018430の化合物27	74 25
化合物192	3
化合物194	-15

<b>化</b> 含物200	0	

413

PCT/JP2005/002610

化合物200	0
化合物201	2
化合物202	8
化合物204	-9
化合物206	-1
化合物217	4
化合物222	6
化合物225	8

WO 2005/080377

## [0559] 試験例7: BMPシグナル阻害作用の測定(インビトロ試験)

本発明による化合物のBMPシグナルに対する抑制作用を、TGFbおよびBMPシグナルを同時に観察することができる細胞株を用いて検討した。

具体的には、TGFbおよびBMPのシグナルを検出可能なレポーター・プラスミドをヒト肝癌細胞株であるHepG2(ATCCより入手可能)に遺伝子導入し、安定的に両レポータープラスミドを保持する細胞株を作製し、これを評価細胞として用いた。TGFbシグナル検出用レポータープラスミドおよびBMPシグナル検出用レポータープラスミドは以下のようにして作製した。TGFbシグナル検出用プラスミドは、ルシフェラーゼ遺伝子の上流に、TGFβシグナル伝達因子であるSmad2/3の結合配列をタンデムに4個繋げたプラスミド(p(SBE)4-Luc/hygro)を作製し用いた。BMPシグナル用プラスミドは、ルシフェラーゼ遺伝子の上流に、BMPシグナル伝達因子であるSmad1/5/8の結合配列をタンデムに12個連結させたプラスミド(p(GCCG)12-Luc/neo)をMol Biol Cell. 2000 11(2):555-65.に記載の方法に準じて作成し用いた。

この細胞に、被験化合物と、 $TGF\beta-1$  (2ng/ml)もしくはBMP4 (20ng/ml)とを添加して4時間培養した。なおここで被験化合物としては、前記例において合成した本発明による化合物をそれぞれ使用した。比較例としては、WO2004/018430に記載の化合物261、269および274を用いた。培養後、細胞のルシフェラーゼ活性を化学発光法(Steady Glo(商標), Luciferase assay system, プロメガ株式会社より入手可能)により測定した。

同様にして、コントロールとして、TGF β のみもしくはBMP4 のみを添加して細胞を培養した場合と、TGF β、BMP4および被験化合物のいずれも添加しないで培養した場合とについてもルシフェラーゼ活性を測定した。

これらの測定結果に基づいて、TGF β およびBMP4に対する化合物の阻害活性I C50を算出し、BMP4に対するキナーゼ選択性を以下の方法にて求めた。

BMP4に対するキナーゼ選択性(倍) = BMP4シグナルに対する阻害活性(IC50) / TGF  $\beta$  シグナルに対する阻害活性(IC50)

[0560] 結果は表7に示されるとおりであった。

被験化合物

公知の化合物が4倍から10倍程度の選択性しかなかったのに対し、被験化合物はいずれも20倍以上のBMPシグナルに対する選択性を有しており、薬剤としてのポテンシャルが著しく向上されていることを確認することができた。

BMPに対する選択性(倍)

## [0561] <u>表7:</u>

	D1411 (	-/1 / 0/251	<u> </u>
WO2004/018430の化合物2	261	4. 1	
WO2004/018430の化合物2	269	11. 9	
化合物181	308		
化合物182	195		
化合物184	>428		
化合物187	72		
WO2004/018430の化合物2	274	6. 7	
化合物192	>176		
化合物194	51		
化合物200	75		
化合物202	21. 4	:	

[0562] 本願は、先願である特願2004-45383号(2004年2月20日出願)に基づくものであってその優先権の利益を主張するものであり、その開示内容は全体がここで参照により本願明細書の一部として組み込まれる。

# 請求の範囲

[1] 式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物: [化1]

[上記式(I)中、

Aは、下記式(a)の基を表し:

[化2]

$$R^{14}$$
 $R^{13}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{15}$ 
 $R^{15}$ 

Zは、-O-、 $-N(-R^2)-$ 、-S-または-C(=O)-を表し(ここで $R^2$ は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なっていてもよく、CまたはNを表し、

 $R^1 \sim R^6$ 、および $R^{10} \sim R^{14}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;

- (6)C1-6アルキル基:
- (7)C2-6アルケニル基:
- (8)C2-6アルキニル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) 飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、、ハロゲン原子、または5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基またはフェニル基により置換されていてもよい)、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基、または、5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)、
  - (VII) -NHCONHR  $^{VII}$  (ここで、 $R^{VII}$ はC1-4アルキル基を表す)、
- (VIII)  $-OCOR^{VIII}$ 基(ここで $R^{VIII}$ は、アミノ基により置換されていてもよい、C1-6アルキル基を表す)、または、
- (IX)  $-NSO_2$   $R^{IX}$  基(ここで $R^{IX}$ は、C1 -4 T ルキル基を表す) により置換されていてもよい  $\}$  ;
  - (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基:
  - (12)-CO-OR°基;
  - (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または 異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}:

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す):または、
- (18)-OSO  $_{\alpha}$ R<sup>L</sup>基(ここでR<sup>L</sup>は、C1-4アルキル基を表す)

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ 基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置 換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4 アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup> 基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なって いてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい} `

を表し、

 $R^{10}$ と $R^{11}$ 、 $R^{11}$ と $R^{12}$ 、 $R^{12}$ と $R^{13}$ 、および $R^{13}$ と $R^{14}$ とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>f</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、 $R^f$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $R^2$ 〜 $R^6$ 、および $R^{10}$ 〜 $R^{14}$ のうち、それが結合する $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子である場合には、

- I) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(1 2)-CO-OR<sup>c</sup>基、(13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基(このときR<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または
- II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 $R^{10}$ が水素原子を表し、 $R^{14}$ が前記の(6) C1 6アルキル基、(14) 炭素環式基、(15) 複素環式基、または(16) = 環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。
- [2]  $D^1 \sim D^4$ の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す、請求項1に記載の化合物
- $D^1$ が窒素原子を表し、かつ、 $D^2 \sim D^4$ が全て炭素原子を表す、請求項1に記載の化合物。
- [4]  $D^2$ が窒素原子を表し、かつ、 $D^1$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子を表す、請求項1 に記載の化合物。

- [5] 式(a)の基において、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つが窒素原子を表し、他のものがいずれも炭素原子を表す、請求項2~4のいずれか一項に記載の化合物。
- [6] Lが窒素原子が表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項2~4のいずれか一項に記載の化合物。
- [7]  $R^{10}$ が水素原子を表し、かつ  $R^{11}$ および $R^{12}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項2~6のいずれか一項に記載の化合物。
- [8] R<sup>14</sup>が、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基も しくは複素環式基である、請求項2~7のいずれか一項に記載の化合物。
- [9] R<sup>14</sup>が、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基である、請求項8に記載 の化合物。
- [10] Aが、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す、請求項2~9のいずれか一項に記載の化合物:

[化3]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 

[上記式中、

R<sup>10</sup>~R<sup>12</sup>は、請求項1の定義と同義であり、

 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は、同一または異なっていてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(

ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

- [11] 式(a-1)または式(a-2)の基において、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項10に記載の化合物。
- [12]  $R^{10}$ が水素原子を表し、

 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かっ

式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}$   $\sim R^{18}$  および $R^{19}$   $\sim R^{21}$  が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項10または11に記載の化合物。

[13]  $R^{10}$ が水素原子を表し、

 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かっ

式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}$ ~ $R^{18}$ および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ が全て、水素原子である、 請求項10または11に記載の化合物。

- [14] Zは-O-を表し、Xは炭素原子を表し、 $R^1$  $-R^3$ および $R^6$ は水素原子を表す、請求項12または13に記載の化合物。
- [15] R<sup>10</sup>が水素原子を表し、かつ R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽 和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する、請求項2~6のいずれ か一項に記載の化合物。
- [16] R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒になって不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を形成する、請求項15に記載の化合物。
- [17] Aが、下記の式(a-3)の基を表す、請求項2〜4のいずれか一項に記載の化合物: 「化4]

$$R^{14}$$
 $N$ 
 $N$ 
 $R^{25}$ 
 $R^{24}$ 
 $R^{22}$ 
 $R^{23}$  (a-3)

[上記式中、

R<sup>14</sup>は、請求項1の定義と同義であり、

 $R^{22}$ ~ $R^{25}$ は、同一または異なっていてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

- [18] 式(a-3)の基中 $R^{22}$ ー $R^{25}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項17に記載の化合物。
- [19] 式(a-3)の基中R<sup>22</sup>~R<sup>25</sup>が全て、水素原子を表す、請求項17に記載の化合物。
- 「20 R<sup>14</sup>が、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは 複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基

を表す、請求項17~19のいずれか一項に記載の化合物。

- [21]  $R^{14}$ が、非置換C1-4アルキル基を表す、請求項20に記載の化合物。
- [22] R<sup>14</sup>が、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す、請求項20に記載の化合物。
- [23] Xが炭素原子を表し、 $R^1$ および $R^2$ が共に水素原子を表す、請求項2~22のいずれ

か一項に記載の化合物。

- [24]  $D^1$ が窒素原子を表して、 $D^2 \sim D^4$ が全て炭素原子を表し、かつ  $R^6$ が水素原子を表す、請求項23に記載の化合物。
- [25]  $D^2$ が窒素原子を表して、 $D^1$ 、 $D^3$ 、および $D^4$ が全て炭素原子を表し、かつ  $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子を表して、 $R^6$ が水素原子を表す、請求項23に記載の化合物。
- [26]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ が全て、水素原子を表す、請求項23に記載の化合物。
- [27]  $R^4$ および $R^5$ が、同一または異なっていてもよく、
  - (1)水素原子:
  - (2)ハロゲン原子;
  - (3)水酸基;
  - (6)C1-6アルキル基;
  - (9)C1-6アルコキシ基:
  - (12)-CO-OR°基;
  - (13)-CO-NR<sup>d</sup>R°基:
  - (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
  - (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:
  - (16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
  - (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す);または、
  - (18) $-OSO_{0}R^{L}$ 基(ここで $R^{L}$ は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表す、請求項2~26のいずれか一項に記載の化合物。

- [28] Zが一O-を表す、請求項1~27のいずれか一項に記載の化合物。
- [29] Xが炭素原子である、請求項1~28のいずれか一項に記載の化合物。
- [30] 式(I)が下記式(100)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物:

[化5]

$$R^{104}$$
 $R^{103}$ 
 $R^{104}$ 
 $R^{105}$ 
 $R^{105}$ 
 $R^{104}$ 
 $R^{105}$ 
 $R^{105}$ 
 $R^{106}$ 
 $R^{107}$ 
 $R^{108}$ 
 $R^{109}$ 
 $R^{109}$ 

[上記式(100)中、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

 $D^{11}$ および $D^{12}$ のいずれか一方は、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、 $R^{103}$ は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、

R<sup>104</sup>およびR<sup>105</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子:
- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基:
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (12)-CO-OR°基:
- (13)—CO—NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい) を表し、

 $R^{111}$ および $R^{112}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、

R<sup>114</sup>は、

(14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または

(16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基:

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1ー4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1ー4アルキル基、(vii) C2ー4アルケニル基、(viii) C2ー4アルキール基、(ix) C1ー4アルコキシ基、(x) C1ー4アルキルチオ基、(xi) ーCOーOR 基、または、(xii) ーCOーNR R L ここで、R 、 R 、および R は異なっていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す) により置換されていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す) により置換されていてもよい}、

を表す]。

- [31] Zが、-O-を表す、請求項30に記載の化合物。
- [32] R<sup>103</sup>が、水素原子を表す、請求項30または31に記載の化合物。
- [33] R<sup>111</sup>およびR<sup>112</sup>が共にメチル基を表すか、または R<sup>111</sup>が水素原子を表して、かつR<sup>112</sup>がエチル基を表す、請求項30~32のいずれ か一項に記載の化合物。
- [34] R<sup>114</sup>が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項30~33のいずれか一項 に記載の化合物:

[化6]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 

[上記式中、

 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1~4アルキル基、およびC1~4アルコキシ基からなる群より選択される]。

- [35] R<sup>15</sup>~R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup>~R<sup>21</sup>が全て、水素原子を表す、請求項34に記載の化合物。
- [36] R<sup>104</sup>およびR<sup>105</sup>が共に、水素原子を表す、請求項30~35のいずれか一項に記載 の化合物。
- [37] 式(I)が下記式(200)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物:

[化7]

$$R^{214}$$
 $R^{203}$ 
 $R^{204}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{204}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{205}$ 
 $R^{206}$ 
 $R^{207}$ 
 $R^{208}$ 
 $R^{209}$ 
 $R^{209}$ 
 $R^{209}$ 
 $R^{209}$ 
 $R^{209}$ 
 $R^{209}$ 

[上記式(200)中、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

 $D^{11}$ および $D^{12}$ のいずれか一方が、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、 $R^{203}$ は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、

R<sup>204</sup>およびR<sup>205</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R°基:
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい) を表し、

 $R^{222}$ 〜 $R^{225}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、

R<sup>214</sup>は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、 置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基

を表す]。

- [38] Zが-O-を表す、請求項37に記載の化合物。
- [39] R<sup>203</sup>が、水素原子を表す、請求項37または38に記載の化合物。
- [40] R<sup>222</sup>〜R<sup>225</sup>が全て、水素原子を表す、請求項37〜39のいずれか一項に記載の化 合物。
- [41] R<sup>214</sup>が、フェニル基を表す、請求項37~40のいずれか一項に記載の化合物。
- [42] R<sup>214</sup>が、メチル基、またはエチル基を表す、請求項37~40のいずれか一項に記載 の化合物。
- [43] R<sup>204</sup>およびR<sup>205</sup>が共に、水素原子を表す、請求項37~42のいずれか一項に記載 の化合物。
- [44] D<sup>1</sup> ~ D<sup>4</sup> が全て炭素原子を表し、

 $R^1$ および $R^2$ が水素原子を表し、かつ

 $R^3$ および $R^6$ が、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、または $C^{-4}$ アルキル基を表し、かつ

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、同一または異なっていてもよく、

- (4)シアノ基:
- (5)ニトロ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:

 $\{$ ここで、前記(12)および(13)の基中の、R°、R<sup>d</sup>、およびR°は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、R<sup>d</sup>およびR°はその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)
- により置換されていてもよい}、
  - (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
  - (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16) 二環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ 基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置 換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi)  $-CO-OR^f$  基、または、(xii)  $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なって いてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも1つの置換基を有する}を表す、請求項1に記載の化合物。

# [45] R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基 もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミ ノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す、請求項44に記載の化合物。

- [46] Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項44または45に記載の化合物。
- [47]  $R^{14}$ が、
  - (6)C1-6アルキル基:

(ここで、このアルキル基は、請求項1に従って置換されていてもよい)

(14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または

(16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1ー4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1ー4アルキル基、(vii) C2ー4アルケニル基、(viii) C2ー4アルキニル基、(ix) C1ー4アルコキシ基、(x) C1ー4アルキルチオ基、(xi) ーCOーOR 基、または、(xii) ーCOーNR R L ここで、R 、 R 、および R は異なっていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す) により置換されていてもよく、水素原子、または C1ー4アルキル基を表す) により置換されていてもよい}、

を表す、請求項44~46のいずれか一項に記載の化合物。

[48] 式(I)が下記式(300)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物:

[化8]

$$R^{314}$$
 $R^{312}$ 
 $R^{303}$ 
 $Z$ 
 $X^{1}$ 
 $X^{1}$ 
 $X^{1}$ 
 $X^{1}$ 
 $X^{1}$ 
 $X^{1}$ 
 $X^{2}$ 
 $X^{3}$ 
 $X^{2}$ 
 $X^{3}$ 
 $X^{2}$ 
 $X^{3}$ 
 $X^{2}$ 
 $X^{3}$ 
 $X^$ 

[上記式(300)中、

X<sup>1</sup>は、CHまたはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

R<sup>303</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、

R<sup>304</sup>およびR<sup>305</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子:
- (3)水酸基:
- (6)C1-6アルキル基:
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R°基:
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す);または、
- (18)-OSO  $_{_{0}}$ R<sup>L</sup>基(ここでR<sup>L</sup>は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

#### を表し、

 $R^{311}$ および $R^{312}$ は、少なくとも一方がC1-4アルキル基を表して、他方が、水素原子、または、C1-4アルキル基を表し、かつ

 $R^{314}$ が、不飽和の6員の複素環式基を表す{ここで、この複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルチオ基、(xi) -CO-ORf基、または、(xii) -CO-NRfRh基(ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}]。

[49] Zが、一O-を表し、

 $R^{303}$ が、水素原子を表し、かつ $R^{304}$ が、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子:
- (3)水酸基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (17)-OCOR $^{k}$ 基(ここで $R^{k}$ は、C1-4アルキル基を表す);または、
- (18)  $-OSO_{\mathfrak{g}} R^{\mathfrak{L}}$  基(ここで $R^{\mathfrak{L}}$ は、C1 -4 P ルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい) を表し、

 $R^{305}$ が、水素原子、ハロゲン原子、または $-CO-NH_2$ 基を表し、  $R^{314}$ が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項48に記載の化合物:

[化9]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $(a-4)$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{19}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 

「上記式中、

R<sup>15</sup>~R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup>~R<sup>21</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン

原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される]。

- [50]  $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ が、水素原子を表す、請求項49に記載の化合物。
- [51]  $X^1$ が、CHを表す、請求項48~50のいずれか一項に記載の化合物。
- [52] R<sup>305</sup>が、水素原子、フッ素原子、または-CO-NH<sub>2</sub>基を表す、請求項48〜51のいずれか-項に記載の化合物。
- [53]  $R^{311}$ および $R^{312}$ が、同一または異なっていてもよい、C1-4アルキル基を表す、請求項48~52のいずれか一項に記載の化合物。
- [54] R<sup>311</sup>およびR<sup>312</sup>が共に、メチル基を表す、請求項53に記載の化合物。
- [55] R<sup>311</sup>が、水素原子を表し、かつ、R<sup>312</sup>が、C1-4アルキル基を表す、請求項48~52のいずれか一項に記載の化合物。
- [56] R<sup>311</sup>が、水素原子を表し、かつ、R<sup>312</sup>が、メチル基を表す、請求項55に記載の化合物。
- [57] R<sup>311</sup>が、水素原子を表し、かつ、R<sup>312</sup>が、エチル基を表す、請求項55に記載の化合物。
- [58] R<sup>304</sup>が、C1-6アルコキシ基(ここで、この基は請求項1に従って置換されていてもよい)である、請求項48~57のいずれか一項に記載の化合物。
- [59] R<sup>304</sup>が、水酸基で置換されたC1-6アルコキシ基を表す、請求項58に記載の化合物。
- [60] R<sup>304</sup>が、-O(CH<sub>2</sub>)m1-OH(ここでm1は2〜4の整数を表す)を表す、請求項58 に記載の化合物。
- [61]  $R^{304}$ が、 $-OC_{_{2}}H_{_{5}}-OH$ を表す、請求項58に記載の化合物。
- [62] 化合物181、188、192、200, 202、および205からなる群より選択される、請求 項48に記載の化合物。
- [63] 式(I)が下記式(400)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物: 「化10]

$$R^{404}$$
 $R^{405}$ 
 $R^{405}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 
 $R^{406}$ 

[上記式(400)中、

X<sup>1</sup>は、CHまたはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

R<sup>403</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、

R<sup>404</sup>およびR<sup>405</sup>は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基:
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17)-OCOR<sup>k</sup>基(ここでR<sup>k</sup>は、C1-4アルキル基を表す):または、
- (18)  $-OSO_{0}R^{L}$  基(ここで $R^{L}$ は、C1 -4 アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

R<sup>414</sup>は、

(6)C1-6アルキル基;

(ここで、このアルキル基は、請求項1に従って置換されていてもよい)

(14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基:または

(16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1ー4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1ー4アルキル基、(vii) C2ー4アルケニル基、(viii) C2ー4アルキニル基、(ix) C1ー4アルコキシ基、(x) C1ー4アルキルチオ基、(xi) ーCOーOR 基、または、(xii) ーCOーNR R L ここで、R 、R 、および R は異なっていてもよく、水素原子、またはC1ー4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、水素原子、またはC1ー4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表す]。

[64] Zが、-O-を表し、 $R^{403}$ が、水素原子を表し、かつ $R^{414}$ が、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す、請求項63に記載の化合物。

[65]  $X^1$ が、CHを表し、

Zが、一O一を表し、

R<sup>403</sup>が、水素原子を表し、

 $R^{404}$ および $R^{405}$ の一方が、水酸基で置換されたC1-4アルコキシ基を表し、他方が

無置換のC1-4アルコキシ基を表し、かつ

R<sup>414</sup>が、フェニル基を表す、請求項63に記載の化合物。

- [66] 化合物178である、請求項63に記載の化合物。
- [67] 化合物1~27、30、31、37~70、73、74、81~179、および181~225からなる 群より選択される、請求項1に記載の化合物。
- [68] 式(II)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物: 「化11]

$$R^7$$
 $Z$ 
 $X$ 
 $R^2$ 
 $Q^1$ 
 $X$ 
 $R^2$ 
 $Q^2$ 
 $R^1$ 
 $Q^3$ 
 $Q^4$ 
 $Q^4$ 
 $Q^4$ 
 $Q^5$ 
 $Q^6$ 
 $Q^7$ 
 $Q^8$ 
 $Q^8$ 

# [上記式(II)中、

Tは、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、 ここでこの基Tは、下記の(2)~(16)の基により置換されていてもよく:

- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基:
- (7)C2-6アルケニル基:
- (8)C2-6アルキニル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6) C1−6アルキル基、(7) C2−6アルケニル基、(8) C2−6アル キニル基、(9) C1−6アルコキシ基、および(10) C1−6アルキルチオ基は、

(I) 水酸基、

- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または 異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3 ~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル 基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの 複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16) 二環性の炭素 環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ 基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置 換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L (ここで、R 、R 、および R 、は、同一または異なって いてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

基T上の隣接する2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>f</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

 $Q^1$ 、および $Q^2$ は、同一または異なっていてもよく、C、S、OまたはNを表し、Xは、CまたはNを表し、

Zは、-O-、 $-N(-R^2)-$ 、-S-または-C(=O)-を表し(ここで $R^2$ は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^7$ ~ $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子:
- (2)ハロゲン原子:

- (3)水酸基;
- (4)シアノ基;
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (7)C2-6アルケニル基;
- (8)C2-6アルキニル基:
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6) C1−6アルキル基、(7) C2−6アルケニル基、(8) C2−6アルキニル基、(9) C1−6アルコキシ基、および(10) C1−6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基:
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または 異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3 ~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル 基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの 複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 {ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素

環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi)  $-CO-OR^f$ 基、または、(xii)  $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい)

を表し、

 $Q^1$ および $Q^2$ を含む式(II)中の5員環部分は芳香環を表し、

ただし、Xが窒素原子である場合には、R<sup>2</sup>は存在せず、かつ、

 $R^7$ および $R^9$ のうち、それが結合する $Q^1$ および $Q^2$ が酸素原子または硫黄原子であるものは存在せず、さらに、それが結合する $Q^1$ および $Q^2$ が共に窒素原子であ

るときはそのいずれか一方は存在しない]。

[69] Tが、下記式(a)の基を表す、請求項68に記載の化合物: [化12]

$$R^{14}$$
 $R^{13}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{14}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 

[上記式中、

E、G、J、L、およびMは、同一または異なっていてもよく、CまたはNを表し、かつ  $R^{10}$ ~ $R^{14}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (4)シアノ基:
- (5)ニトロ基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (7)C2-6アルケニル基;
- (8)C2-6アルキニル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (10)C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6) C1−6アルキル基、(7) C2−6アルケニル基、(8) C2−6アルキニル基、(9) C1−6アルコキシ基、および(10) C1−6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV)酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換さ

れていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}:

- (11)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基:
- (12)-CO-OR°基:
- (13)—CO—NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^c$ は、同一または 異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、
- (d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、
- (e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に 置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、飽和の3~9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基:

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR 基、または、(xii) -CO-NR R L (ここで、R R 、および R は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す) により置換されていてもよい}

を表し、

 $R^{10}$ と $R^{11}$ 、 $R^{11}$ と $R^{12}$ 、 $R^{12}$ と $R^{13}$ 、および $R^{13}$ と $R^{14}$ とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1ー4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1ー4アルキル基、(vii) C2ー4アルケニル基、(viii) C2ー4アルキニル基、(ix) C1ー4アルコキシ基、(x) C1ー4アルキルチオ基、(xi) ーCOーOR 基、または、(xii) ーCOーNR R L (ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $R^{10}$ ~ $R^{14}$ のうち、それが結合するE、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在しないJ。

- [70]  $Q^1$ が硫黄原子を表し、かつ $Q^2$ が炭素原子を表す、請求項68または69に記載の化合物。
- [71]  $Q^1$ が炭素原子を表し、かつ $Q^2$ が硫黄原子を表す、請求項68または69に記載の化合物。
- [72] 式(a)の基において、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つが窒素原子を表し、他のものがいずれも炭素原子を表す、請求項69~71のいずれか一項に記載の化合物。
- [73] Lが窒素原子が表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項72に記載の化

合物。

[74] R<sup>10</sup>が水素原子を表し、かつ

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項69~73のいずれか一項に記載の化合物。

- [75] R<sup>14</sup>が、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基である、請求項69~74 に記載の化合物。
- [76] Tが、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す、請求項69~75のいずれか一項に 記載の化合物:

[化13]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $R^{12}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{10}$ 

#### 「上記式中、

 $R^{10}$ 〜 $R^{12}$ は、請求項69の定義と同義であり、

 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は、同一または異なっていてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[77] 式(a-1)または式(a-2)の基において、 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項76に記載の化合物。

[78] R<sup>10</sup>が水素原子を表し、

 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かっ

式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}$ 〜 $R^{18}$ および $R^{19}$ 〜 $R^{21}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項76に記載の化合物。

[79]  $R^{10}$ が水素原子を表し、

 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かっ

式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}$ ~ $R^{18}$ および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ が全て、水素原子である、請求項76に記載の化合物。

[80] R<sup>10</sup>が水素原子を表し、かつ

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する、請求項76~79のいずれか一項に記載の化合物。

- [81] R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒になって不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を形成する、請求項80に記載の化合物。
- [82] Tが、下記の式(a-3)の基を表す、請求項76~79のいずれか一項に記載の化合物:

[化14]

[上記式中、

R14は、請求項69の定義と同義であり、

 $R^{22}$ ~ $R^{25}$ は、同一または異なっていてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素

- [83] 式(a-3)の基中 $R^{22}$ 〜 $R^{25}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項82に記載の化合物。
- [84] 式(a-3)の基中R<sup>22</sup>~R<sup>25</sup>が全て、水素原子を表す、請求項82に記載の化合物。
- [85]  $R^{14}$ が、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは 複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基

を表す、請求項82~84のいずれか一項に記載の化合物。

- [86]  $R^{14}$ が、非置換C1-4アルキル基を表す、請求項85に記載の化合物。
- [87] R<sup>14</sup>が、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す、請求項85に記載の化合物。
- [88] Xが炭素原子を表し、 $R^1$ および $R^2$ が共に水素原子を表す、請求項68~87のいずれか一項に記載の化合物。
- [89]  $Q^1$ が硫黄原子を表して、 $Q^2$ が炭素原子を表し、かつ、 $R^9$ が水素原子を表す、請求項68~88に記載の化合物。
- [90]  $Q^1$ が炭素原子を表して、 $Q^2$ が硫黄原子を表し、かつ、 $R^7$ が水素原子を表す、請求項68~88のいずれか一項に記載の化合物。
- [91]  $R^1$ および $R^2$ が水素原子を表す、請求項68~90のいずれか一項に記載の化合物
- [92] R<sup>7</sup>~R<sup>9</sup>が、同一または異なっていてもよく、(1)水素原子;

- (2)ハロゲン原子;
- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、請求項68に従って置換されていてもよい) を表す、請求項68~91のいずれか一項に記載の化合物。
- [93] Zが-O-を表す、請求項68~92のいずれか一項に記載の化合物。
- [94] Xが炭素原子である、請求項68~93のいずれか一項に記載の化合物。
- [95] 式(I)が下記式(500)で表される、請求項68に記載の化合物、またはその薬学上 許容される塩もしくは溶媒和物:

$$R^{514}$$
 $R^{512}$ 
 $R^{507}$ 
 $R^{508}$ 
 $Q^{4}$ 
 $R^{509}$ 
 $Q^{4}$ 
 $Q^{509}$ 
 $Q^{509}$ 
 $Q^{509}$ 
 $Q^{509}$ 
 $Q^{509}$ 
 $Q^{509}$ 

[上記式(500)中、

[化15]

X<sup>1</sup>は、CH、またはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

 $Q^3$ および $Q^4$ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、 $R^{507}$ ~ $R^{509}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2)ハロゲン原子:

- (3)水酸基;
- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基:
- (12)-CO-OR°基;
- (13)—CO—NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基:
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、請求項68に従って置換されていてもよい) を表し、

 $R^{511}$ および $R^{512}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、

R<sup>514</sup>は、

- (14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基:
- (15'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または
- (16'')ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素 環式基:

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) -CO-OR<sup>f</sup>基、または、(xii) -CO-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>基(ここで、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表す〕。

- [96]  $Q^3$ が硫黄原子を表し、かつ $Q^4$ が炭素原子を表す、請求項95に記載の化合物。
- $Q^3$ が炭素原子を表し、かつ $Q^4$ が硫黄原子を表す、請求項95に記載の化合物。

[98] Zが、-O-を表す、請求項95~97のいずれか一項に記載の化合物。

[99]  $R^{511}$ および $R^{512}$ が共にメチル基を表すか、または  $R^{511}$ が水素原子を表して、かつ $R^{512}$ がエチル基を表す、請求項95〜98のいずれ か一項に記載の化合物。

[100] R<sup>514</sup>が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項95~99のいずれか一項 に記載の化合物:

[化16]

$$R^{16}$$
 $R^{16}$ 
 $R^{17}$ 
 $R^{18}$ 
 $R^{20}$ 
 $R^{21}$ 
 $R^{21}$ 

[上記式中、

 $R^{15}$ ~ $R^{18}$ 、および $R^{19}$ ~ $R^{21}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1~4アルキル基、およびC1~4アルコキシ基からなる群より選択される

- [101] R<sup>15</sup>〜R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup>〜R<sup>21</sup>が全て、水素原子を表す、請求項100に記載の化合物
- [102]  $Q^3$ が硫黄原子を表し、
  - $Q^4$ が炭素原子を表し、

R<sup>508</sup>が、

水素原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R<sup>509</sup>が水素原子を表す、請求項95、および98~101のいずれか一項に記載の化

合物。

[化17]

[103] R<sup>508</sup>が、水素原子またはフェニル基を表す、請求項102に記載の化合物。

[104]  $Q^3$ が炭素原子を表し、

Q<sup>4</sup>が硫黄原子を表し、かつ

 $R^{507}$ および $R^{508}$ が、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される、請求項95、および98~101のいずれか一項に記載の化合物。

- [105]  $R^{507}$ および $R^{508}$ が共に、水素原子であるか、  $R^{507}$ および $R^{508}$ が共に、メチル基であるか、または  $R^{507}$ がメチル基であって、 $R^{508}$ が水素原子であるか、のいずれかである、請求項10 4に記載の化合物。
- [106] 式(I)が下記式(600)で表される、請求項69に記載の化合物、またはその薬学上 許容される塩もしくは溶媒和物:

[上記式(600)中、

X¹は、CH、またはNを表し、

Zは、一O一、一NH一、一S一または一C(=O)一を表し、

 $Q^3$ および $Q^4$ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、 $R^{607}$ 〜 $R^{609}$ は、同一または異なっていてもよく、

- (1)水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3)水酸基;

- (6)C1-6アルキル基;
- (9)C1-6アルコキシ基;
- (12)-CO-OR°基;
- (13)-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>基;
- (14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;
- (15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基:または
- (16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、これらの基はそれぞれ、請求項68に従って置換されていてもよい) を表し、

 $R^{622}$ 〜 $R^{625}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、  $R^{614}$ は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または 置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式 基もしくは複素環式基

を表す]。

- [107] Zが、-O-を表す、請求項106に記載の化合物。
- [108] R<sup>622</sup>〜R<sup>625</sup>が全て、水素原子を表す、請求項106または107に記載の化合物。
- [109]  $R^{614}$ が、フェニル基を表す、請求項106~108のいずれか一項に記載の化合物。
- [110] R<sup>614</sup>が、メチル基、またはエチル基を表す、請求項106~108のいずれか一項に 記載の化合物。
- [111]  $Q^3$ が硫黄原子を表し、
  - $Q^4$ が炭素原子を表し、

R<sup>608</sup>が、

水素原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R<sup>609</sup>が水素原子を表す、請求項106~110のいずれか一項に記載の化合物。

- [112]  $R^{608}$ が、水素原子またはフェニル基を表す、請求項111に記載の化合物。
- [113]  $Q^3$ が炭素原子を表し、
  - Q<sup>4</sup>が硫黄原子を表し、かつ

 $R^{607}$ および $R^{608}$ が、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される、 請求項106-110のいずれか一項に記載の化合物。

- [114]  $R^{607}$ および $R^{608}$ が共に、水素原子であるか、  $R^{607}$ および $R^{608}$ が共に、メチル基であるか、または  $R^{607}$ がメチル基であって、 $R^{608}$ が水素原子であるか、のいずれかである、請求項11 3に記載の化合物。
- [115] 化合物28、29、32~35、71、72、75~78、および180からなる群より選択される 、請求項68に記載の化合物。
- [116] 請求項1~115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。
- [117] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いることができる、請求項116に記載の医薬組成物。
- [118] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項117に記載の医薬組成物。
- [119] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、または真皮下癒着である、請求項117に記載の医薬組成物。
- [120] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項1 17に記載の医薬組成物。

- [121] 細胞の体外増幅に用いることができる、請求項116に記載の医薬組成物。
- [122] 請求項1~115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、TGF β 阻害剤。
- [123] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者に、治療上もしくは予防上の有効量の請求項1~115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含んでなる、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法。
- [124] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項123に記載の方法。
- [125] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、または真皮下癒着である、請求項123に記載の方法。
- [126] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項1 23に記載の方法。
- [127] 体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の請求項1~115 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒 和物を投与して、細胞を増幅させることを含んでなる、細胞の増幅方法。
- [128] 目的とする細胞が血液幹細胞である、請求項127に記載の方法。
- [129] 体外または体内に存在する細胞に対して、請求項1~115のいずれか一項に記載 の化合物の有効量を適用することを含んでなる、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻 害する方法。
- [130] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤を製造するための、請求項1~115のいずれか一項に記載の化合物の使用。
- [131] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項130に記載の使用。
- [132] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、 、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性の心疾患、潰

- 瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、また は真皮下癒着である、請求項130に記載の使用。
- [133] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項1 30記載の使用。
- [134] TGF β 阻害剤を製造するための、請求項1〜115のいずれか一項に記載の化合物の使用。
- [135] 細胞の体外増幅促進剤を製造するための、請求項1~115のいずれか一項に記載の化合物の使用。

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

		P	CT/JP2005/002610
A. CLASSIFIC Int.Cl <sup>7</sup>	CATION OF SUBJECT MATTER  CO7D401/14, 409/14, 405/14, 4 215/22, 239/88, 401/12, 405/1 A61P1/04, 1/16		
According to Inte	ernational Patent Classification (IPC) or to both national	classification and IPC	
B. FIELDS SE			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  Int.Cl <sup>7</sup> C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00,  215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444,  A61P1/04, 1/16			
Electronic data b	searched other than minimum documentation to the extension of the extensio	ata base and, where practicab	le, search terms used)
CAPLUS	(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(S	TN), CHEMCAST(STI	N)
C. DOCUMEN	ITS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where app	propriate, of the relevant passa	ages Relevant to claim No.
х	& NO 9901423 A & NZ & EP 929526 A1 & CN	9743137 A 334125 A 1237963 A 2000/048575 A	1-9,15-16, 23-29,44-47, 116-122, 130-135
Х	WO 2003/033472 A1 (Kirin Brew 24 April, 2003 (24.04.03), Claims; examples & EP 1447405 A1 & AU & JP 2003-536212 A & US	2002/343997 A1	1,7-9,23, 26-29,44-47, 116-122, 130-135
X Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.			
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the		T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  document member of the same patent family	
		Date of mailing of the intern 05 April, 20	national search report 05 (05.04.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office  Author		Authorized officer	

Telephone No.

International application No.
PCT/JP2005/002610

		PCT/JP2	2005/002610
C (Continuation	). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relev	ant passages	Relevant to claim No.
Р,Х	WO 2004/018430 Al (Kirin Brewery Co., Lt 04 March, 2004 (04.03.04), Claims; examples & AU 2003/257666 Al	d.),	1,7-29, 44-67, 116-122, 130-135
P,X	WO 2004/063365 Al (Kirin Brewery Co., Lt 29 July, 2004 (29.07.04), Claims; examples (Family: none)	d.),	1,7-29, 44-67, 116-122, 130-135
х	YAGI M. et al., "Selective Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Red Autophosphorylation and PDGF-Mediated Cel Events by a Quinoline Derivative", 1997, Vol.234, pages 285 to 292		1,7-9,23, 26-29,44-47
х	JP 01-246263 A (Eli Lilly and Co.), 02 October, 1989 (02.10.89), Claims; examples & EP 326330 A1		1,7-9,23, 26-29,44-47
х	JP 2002-536414 A (Astra Zeneca AB.), 29 October, 2002 (29.10.02), Claims; examples & WO 2000/47212 A1 & AU 2000/24475 & NO 2001/03882 A & EP 1154774 A1 & BR 2000/08128 A & KR 2001/102044		1,7-9,27-28, 44-47, 116-122, 130-135
Х	JP 2000-515114 A (Zenaca Ltd.), 14 November, 2000 (14.11.00), Claims; examples & WO 97/22596 A1 & AU 9711061 A & EP 873319 A1 & BR 9612043 A & CN 1205694 A & US 5962458 A & KR 2000/064455 A		1,7-9,27-28, 44-47, 116-122, 130-135
x	WO 95/15758 A1 (ROHNE POULENC ROBER PHARMACEUTICAL INC.), 15 June, 1995 (15.06.95), Claims; examples & AU 9513050 A & US 5480883 A & EP 871448 A1		1,7-9,27-28, 44-47, 116-122, 130-135
х	WO 95/24190 A2 (SUGEN, INC.), 14 September, 1995 (14.09.95), Claims; examples & AU 9520968 A		1,7-9,27-28, 44-47, 116-122, 130-135

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/002610

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/02409 A1 (VERNALIS RESEARCH LTD.), 11 January, 2001 (11.01.01), Claims; examples & AU 2000/55578 A & EP 1192164 A1 & JP 2003-503504 A	68-70,72-75, 89,91-93, 116-122, 130-135
X	& JP 2003-503504 A  JP 04-217685 A (BASF AG.), 07 August, 1992 (07.08.92), Claims; examples & EP 447891 A1 & DE 4008726 A & CA 2038521 A	68-70,72-75, 89,91-93, 116-122, 130-135

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/002610

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
1. X Claim becau Claims	nal search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: is Nos.: 123-129 se they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 123 to 129 pertain to methods for treatment of the human body by surgery apy and diagnostic methods.
becau	is Nos.: se they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an that no meaningful international search can be carried out, specifically:
	is Nos.: se they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
1. As all	required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable s.
any ac any ac 3. As on	searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of diditional fee.  ly some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers hose claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
	quired additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is sted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Pr	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444, A61P1/04, 1/16

#### B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444, A61P1/04, 1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)、MEDLINE (STN)、CHEMCAST (STN)

	ると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-500890 A、(ゼネカ リミテッド)、2001.01.23、 特許請求の範囲、実施例 & WO 98/13350 A1 & AU 9743137 A & NO 9901423 A & NZ 334125 A & EP 929526 A1 & CN 1237963 A & MX 9902796 A1 & KR 2000/048575 A	1-9, 15-16, 23-29, 44-47, 116-122, 130- 135
X	WO 2003/033472 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2003.04.24、 特許請求の範囲、実施例 & EP 1447405 A1 & AU 2002/343997 A1 & JP 2003-536212 A & US 2005/049264 A1	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47, 116-122, 130- 135

## ||X|||| C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

- \* 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「〇」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 17.03.2005 国際調査報告の発送日 **05.4.2005** 国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 4 P 9167 原田 隆興 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C ((## 31)	明治ナストシのようもスケギ	<del></del>
C (続き).   引用文献の	関連すると認められる文献	関連する
カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
РХ	WO 2004/018430 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2004.03.04、 特許請求の範囲、実施例 & AU 2003/257666 A1	1, 7-29, 44-67, 116- 122, 130-135
PX	WO 2004/063365 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2004.07.29、 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1, 7-29, 44-67, 116- 122, 130-135
X	Yagi M. et al, "Selective Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Receptor Autophosphorylation and PDGF- Mediated Cellular Events by a Quinoline Derivative," 1997, Vol. 234, p. 285-292	1, 7–9, 23, 26–29, 44–47
X	JP 01-246263 A、(イーライ・リリ・アンド・カンパニー)、 1989. 10. 02、特許請求の範囲、実施例 & EP 326330 A1 & AU 8928728 A & BR 8900356 A & FI 8900423 A & ZA 8900626 A & CN 1034925 A	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47
Х	JP 2002-536414 A、(アストラゼネカ アクチボラグ)、 2002.10.29、特許請求の範囲、実施例 & WO 2000/47212 A1 & AU 2000/24475 A & NO 2001/03882 A & EP 1154774 A1 & BR 2000/08128 A & KR 2001/102044 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
X	JP 2000-515114 A、(ゼネカ リミテッド)、2000.11.14、 特許請求の範囲、実施例 & WO 97/22596 A1 & AU 9711061 A & EP 873319 A1 & BR 9612043 A & CN 1205694 A & US 5962458 A & KR 2000/064455 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
X	WO 95/15758 A1、(ROHNE POULENC ROBER PHARMACEUTICAL INC.)、1995.06.15、特許請求の範囲、実施例 & AU 9513050 A & US 5480883 A & EP 871448 A1	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
х	WO 95/24190 A2、(SUGEN, INC.)、1995.09.14、 特許請求の範囲、実施例 & AU 9520968 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
Х	WO 2001/02409 A1、(VERNALIS RESEARCH LIMITED)、2001.01.11 、特許請求の範囲、実施例 & AU 2000/55578 A & EP 1192164 A1 & JP 2003-503504 A	68-70, 72-75, 89, 91-93, 116 -122, 130-135
X	JP 04-217685 A、 (ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシヤフト)、1992.08.07、特許請求の範囲、実施例 & EP 447891 A1 & DE 4008726 A & CA 2038521 A	68-70, 72-75 89, 91-93, 116 -122, 130-135

第Ⅱ欄	請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)
法第8 <i>条</i> 成しなか	等3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作いった。
1. X	請求の範囲 <u>123-129</u> は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、
	請求の範囲123-129は、手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法である。
2.	請求の範囲は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 🗀	等中心体围 以上,从居建市心体围地上,不及众不相思以 4/1700年 0 平平28年 0 平平48年 1
э	請求の範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。
第Ⅲ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)
次に述	べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
1.	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。
2.	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
追加調査	[手数料の異議の申立てに関する注意 ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
	] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。